


FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER 2021

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Traitements systémiques du cancer du sein invasif : principes généraux pour les non-spécialistes du cancer

Remerciements aux experts 

BON À SAVOIR

Warfarine (Marevan®) à nouveau disponible, mais non remboursée pour le moment


COVID-19: concernant l'efficacité et l'innocuité de deux vaccins COVID-19, suite aux publications dans le NEJM et The Lancet (avec mise à jour 21/12/20)

COVID-19: les vaccins : des messages encourageants et prometteurs, mais une réflexion scientifique indépendante est nécessaire


COVID-19: l'hydroxychloroquine s'est à nouveau révélée inefficace en prophylaxie post-exposition dans une étude randomisée

COVID-19 : ivermectine, vitamine D et remdésivir : leur intérêt a-t-il été prouvé ? (mise à jour du 22/12 : guideline du NICE sur la vitamine D et la COVID-19)

COVID-19: l'étude Solidarity sur le remdésivir, l'hydroxychloroquine, le lopinavir et l'interféron bêta-1a

Le KCE publie un guide clinique pour la prescription raisonnée d'antibiotiques en pratique dentaire 

AUDITORIUM

Nouvel e-learning : Comment naviguer dans le Répertoire 

INFORMATIONS RÉCENTES: décembre 2020: cyclosilicate de zirconium, huiles Mentha x piperita + Carum carvi , allergène de venin d'abeille, allergène de venin de guêpe, trientine, acipimox, interféron alfa-2b, sélénium, zinc, communications de l'AFMPS

Nouveautés en première ligne

- cyclosilicate de zirconium (Lokelma®▼)
- huiles Mentha x piperita + Carum carvi (Carmenthin®)

Nouveautés en médecine spécialisée

- allergène de venin d'abeille (Alutard SQ® Bee), allergène de venin de guêpe (Alutard SQ® Wasp)
- trientine (Cuprior®)

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- acipimox (Olbetam®)
- interféron alfa-2b (IntronA®)
- Sélénium (Selenium Aguetant®), zinc (Zinc Aguetant®)

Autres modifications

- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Ce mois-ci dans les Folia

Le traitement du cancer du sein a considérablement évolué ces dernières années, nous y consacrons un article détaillé pour classer et identifier les principaux médicaments utilisés.

Après avoir décrit les marqueurs (récepteurs) qui caractérisent des sous-types de cancers du sein, nous décrivons les traitements des stades précoces ou avancés. Ces traitements, outre la chirurgie ou la radiothérapie éventuelle, consistent en médicaments antihormonaux, chimiothérapie, médicaments ciblant certains récepteurs ou autres protéines, immunothérapie... Ces traitements et leur éventuelle combinaison ont beaucoup amélioré le pronostic de cette maladie fréquente.

Plusieurs articles traitent de la place de divers médicaments dans le traitement de la COVID-19 à la lumière de publications récentes ou de conclusions d'autorités de santé. Des vaccins efficaces contre la COVID-19 ont été développés et seront disponibles dès le début de l'année 2021. Même si des questions persistent, il s'agit là d'une étape capitale dans la lutte contre le virus responsable.

Traitements systémiques du cancer du sein invasif : principes généraux pour les non-spécialistes du cancer

Le traitement du cancer du sein, dont il existe de nombreuses variantes, a considérablement évolué ces dernières années. Cet article donne un bref aperçu des stratégies de traitement médicamenteux du cancer du sein invasif, en fonction des différents sous-types connus. Le profil d'efficacité et d'innocuité des médicaments n'est pas approfondi dans le présent article.

Sous-types de cancer du sein et principes du traitement systémique

Le statut des récepteurs

Le pronostic et le choix du traitement du cancer du sein sont principalement déterminés par le stade du cancer, le degré de différenciation de la tumeur et le statut des récepteurs. Les biomarqueurs suivants sont systématiquement testés :

- les récepteurs aux oestrogènes (ER)
- les récepteurs à la progestérone (PR)
- le récepteur HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, également HER2/neu ou ERBB2)

D'autres biomarqueurs peuvent également influencer le choix de la thérapie. Lorsque l'on envisage une immunothérapie, le niveau d'expression du PD-L1 (ligand de mort cellulaire programmée 1 ou *Programmed cell Death 1-Ligand*) est évalué. Des analyses de mutation peuvent être effectuées pour déterminer par exemple le statut BRCA (voir plus loin).

Le pourcentage de cellules tumorales exprimant ER, PR et HER2 varie. Habituellement, un seuil est utilisé pour distinguer les cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs (HR+) et les cancers du sein à récepteurs hormonaux négatifs (HR-). Lorsque plus de 1% des cellules tumorales sont marquées positives pour la présence de ER ou de PR dans les analyses d'immunohistochimie, on parle d'un cancer hormonosensible ou HR+. La tumeur est alors ER positive (ER+) ou PR positive (PR+) ou les deux (ER+ et PR+). La détermination du statut HER2 est plus complexe, mais ici aussi, on distingue en fin de compte les tumeurs HER2 positives (HER2+) et les tumeurs HER2 négatives (HER2-).

Sous-types de cancer du sein en fonction du statut des récepteurs

Les formes les plus courantes (± 70 %) de cancer du sein sont **les tumeurs HR+/HER2-**. Le cancer du sein HER2+, hormonosensible ou non (**HR+/HER2+** ou **HR-/HER2+**), représente ±15 à 20 % des cancers du sein. En cas de tumeurs ER négatives (ER-), PR négatives (PR-) et HER2 négatives (HER2-), on parle de « **cancer du sein triple négatif** ». Les cancers du sein triple négatifs représentent ±15 % de tous les types de cancer du sein et ont généralement un taux de mortalité plus élevé.

Une hétérogénéité cellulaire intratumorale est toutefois possible et le statut des récepteurs peut changer avec le temps ; c'est ainsi qu'une tumeur HR+ peut générer des métastases HR-. Une nouvelle biopsie avec réévaluation du statut des récepteurs peut être nécessaire en cas de rechute du cancer du sein.

Principes de traitement

Sur la base de la biologie de la tumeur et d'autres facteurs non abordés ici (par exemple l'âge biologique), la patiente reçoit un traitement personnalisé en concertation avec les médecins traitants, qui peut consister en **un traitement locorégional** (chirurgie et/ou radiothérapie) et **une thérapie systémique**. Selon le stade du cancer, le traitement est à visée **curative** ou **palliative**.

Dans les cancers HR+, la thérapie systémique comprend au moins une hormonothérapie. Les cancers HER2+ sont traités avec des médicaments ciblant HER2 et généralement aussi avec une chimiothérapie. Un patient atteint d'un cancer HR+/HER2+ peut donc être traité par une hormonothérapie, une chimiothérapie et des médicaments ciblant HER2. En général, les cancers du sein triple négatifs sont seulement traités par chimiothérapie, étant donné l'absence de récepteurs hormonaux et de HER2. Pour certains cas de cancer du sein avancé, des médicaments ayant une autre cible que les récepteurs

hormonaux et le HER2 sont actuellement aussi disponibles (par exemple, les inhibiteurs de CDK4/6, les inhibiteurs de PARP et l'immunothérapie).

Les guides de bonne pratique clinique résument les différents traitements possibles sous forme d'algorithmes de traitement, en distinguant **les cancers du sein au stade précoce** (stades I et II) et **les cancers du sein avancés** (cancer du sein localement avancé et cancer du sein métastatique), parce qu'ils requièrent une approche différente. Sans vouloir être exhaustif, un certain nombre de principes de traitement sont discutés ci-dessous, pour chacune de ces deux catégories.

Cancers du sein au stade précoce

Le traitement primaire d'un cancer du sein au stade précoce consiste en une intervention chirurgicale, éventuellement associée à une radiothérapie. Une chimiothérapie complémentaire peut être proposée en préopératoire (néo-adjuvante) et en postopératoire (adjuvante), à laquelle une hormonothérapie et des médicaments ciblant HER2 peuvent être ajoutés, en fonction du statut des récepteurs. En situation adjuvante (c.-à-d. postopératoire), des médicaments ciblant HER2 sont administrés habituellement pendant un an, ainsi qu'une hormonothérapie pendant 5 à 10 ans, afin de prévenir une rechute.

La **chimiothérapie néo-adjuvante** vise à réduire la taille tumorale et à tester l'efficacité des médicaments utilisés. En cas de non réponse ou de réponse insuffisante, on peut essayer un autre schéma en situation néoadjuvante et /ou adjuvante.

La **chimiothérapie adjuvante** réduit généralement le risque de rechute et améliore la survie. Dans le contexte adjuvant, on tente d'éliminer les éventuelles micrométastases. Le bénéfice absolu de la chimiothérapie adjuvante est toutefois faible chez les patientes présentant un faible **risque de rechute**. Il est important de bien sélectionner les patientes susceptibles de bénéficier de la chimiothérapie en raison des effets indésirables connus de celle-ci à court et à long terme. Le choix d'administrer ou non une chimiothérapie adjuvante repose essentiellement sur une bonne estimation du risque de rechute. Les patientes sont divisées en deux catégories : à risque faible ou élevé. Cette **évaluation du risque** tient compte des caractéristiques de la tumeur, telles que le degré de différenciation de la tumeur, le nombre de ganglions lymphatiques envahis et l'indice de prolifération Ki67 (voir « Plus d'infos »). En outre, pour certaines patientes atteints d'un cancer du sein HR+/HER2-, des tests commerciaux d'expression génique (tels que *MammaPrint*®, *Oncotype DX*®) sont aujourd'hui disponibles.

Cancers du sein avancés

Parmi les cancers avancés, on distingue les cancers localement avancés et les cancers métastatiques. Dans le cas d'un cancer du sein localement avancé, un traitement systémique est d'abord recommandé, dans le but de réduire le volume de la tumeur. En fonction de la réponse (suivie d'une radiothérapie si nécessaire), on évalue si la tumeur devient résécable ou non, ce qui déterminera la suite de la prise en charge. Le traitement peut encore être curatif dans le cas d'une tumeur résécable. Le traitement est palliatif lorsqu'un cancer du sein localement avancé est non résécable et en cas d'un cancer du sein métastatique (dans la suite du texte, pour simplifier, nous utiliserons le terme de « cancer avancé » pour faire référence à ces deux situations). Cependant, un cancer de sein avec seulement quelques métastases (oligométastases) peut parfois encore être traité de manière curative. L'objectif d'un traitement palliatif est d'améliorer la qualité de vie et/ou de prolonger la survie.

En cas de cancer du sein HR+/HER2- avancé, l'hormonothérapie est en général préférée à la chimiothérapie en traitement initial. La chimiothérapie sera par exemple utilisée en cas de progression rapide de la maladie.

En cas de cancer du sein HER2+ avancé, hormonosensible ou non, le traitement initial consiste en une chimiothérapie associant des médicaments ciblant HER2. Pour ces patientes, le traitement d'entretien qui suit est composé de médicaments ciblant HER2, et en cas d'une tumeur HR+/HER2+, également l'hormonothérapie. Ce traitement est le traitement initial pour certaines patientes qui, par exemple, ne sont pas considérées comme aptes à la chimiothérapie.

Si la maladie progresse, on passe à un autre traitement, selon le sous-type de cancer du sein. Souvent, plusieurs « lignes » successives d'hormonothérapie et plusieurs « lignes » de chimiothérapie sont administrées.

L'hormonothérapie d'un cancer du sein HR+/HER2- avancé peut être associée à une thérapie ciblée, par exemple avec des inhibiteurs de CDK4/6, un inhibiteur de mTOR ou, en cas de mutation PIK3CA, un

inhibiteur de PI3K (voir plus loin). Les inhibiteurs de PARP dans certaines formes de cancer du sein avancé et l'immunothérapie dans le cancer du sein triple négatif avancé sont abordés plus loin dans le texte.

Médicaments utilisés dans le cancer du sein

Le traitement systémique du cancer du sein invasif peut comprendre l'hormonothérapie, des médicaments ciblant HER2 et une chimiothérapie. Ces dernières années, l'éventail thérapeutique s'est élargi avec les inhibiteurs de CDK4/6, l'immunothérapie et les inhibiteurs de PARP. Plus loin dans l'article, les médicaments utilisés sont brièvement abordés. Seuls les médicaments actuellement autorisés par l'Agence européenne des médicaments (EMA) (situation au 20/11/2020) et disponibles en Belgique sont mentionnés. Les noms de spécialité ne sont ajoutés que pour les médicaments oraux.

Des médicaments antihormonaux

Pour l'hormonothérapie d'un cancer du sein HR+ au stade précoce, on utilise le modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes **tamoxifène** (Nolvadex® et génériques) ou les inhibiteurs de l'aromatase **anastrozole** (Arimidex® et génériques), **exémestane** (Aromasin® et génériques) ou **létrozole** (Femara® et génériques). Le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase sont administrés par voie orale. Le choix entre les deux dépend du statut ménopausique (voir « plus d'infos »), de leur profil d'effets secondaires et du risque de rechute. Lorsque les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés chez des femmes en pré/périménopause, un agoniste de la LHRH (la goséréline p.ex.) y est rajouté pour la suppression ovarienne. En postménopause, le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase peuvent également être administrés de manière séquentielle.

Dans les cancers du sein HR+ avancés, l'hormonothérapie est privilégiée en traitement initial. Chez les femmes en pré/périménopause, une suppression ou ablation ovarienne préalable est toujours indiquée (même avec le tamoxifène). Le choix entre les différentes hormonothérapies, combinées ou non à une thérapie ciblée, se fera selon que la patiente a reçu une hormonothérapie antérieure ou non. Le fulvestrant, un antagoniste pur des ER, est parfois utilisé dans ce contexte.

Chimiothérapie

La chimiothérapie (néo-)adjuvante du cancer du sein consiste souvent en une chimiothérapie contenant une **anthracycline** (p.ex. doxorubicine, épirubicine) administrée séquentiellement à un **taxane** (p.ex. docétaxel, paclitaxel). Compte tenu de la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines, divers schémas sans anthracyclines sont également disponibles.

Dans les cancers du sein avancés, beaucoup de schémas sont proposés en fonction d'un traitement antérieur par anthracyclines ou taxanes et de la « ligne » de traitement.

Médicaments ciblant HER2

Les tumeurs HER2+ sont associées à un phénotype agressif. L'identification du HER2 et le développement de **trastuzumab**, le premier médicament ciblant HER2, ont fortement changé le traitement du cancer du sein. Les divers médicaments ciblant HER2 font partie des thérapies ciblées du groupe des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs oraux de protéines kinases. À quelques exceptions près, ces médicaments sont utilisés à la fois dans les cancers du sein au stade précoce (en néo-adjuvant ou en adjuvant) et les cancers du sein avancés.

Inhibiteurs de CDK4/6

Les kinases cyclines-dépendantes (*Cyclin-Dependent Kinase*, CDK) participent à la régulation du cycle cellulaire. Cette régulation peut être perturbée dans les cellules tumorales.

Les inhibiteurs de CDK4/6 par voie orale, l'**abémaciclib** (Verzenio®), le **palbociclib** (Ibrance®) et le **ribociclib** (Kisqali®), bloquent la prolifération cellulaire par l'inhibition de CDK4 et de CDK6. Les inhibiteurs de CDK4/6 font partie des thérapies ciblées du groupe des inhibiteurs de protéines kinases. Ces médicaments sont enregistrés pour le cancer du sein HR+/HER2- avancé en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant.

Immunothérapie

L'**atézolizumab** est un inhibiteur de points de contrôle immunitaires qui cible le PD-L1 (*Programmed cell Death 1-Ligand*) sur les cellules tumorales et/ou sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. La liaison de PD-L1 aux récepteurs PD-1 inhibe l'activité cytotoxique des cellules T, la prolifération des cellules T et la production de cytokines. Les inhibiteurs de PD-L1 annulent cette régulation négative de l'activation des cellules T. Vous trouverez plus d'informations sur cette forme d'immunothérapie dans les Folia de juillet 2019.

L'atézolizumab a été enregistré pour le cancer du sein triple négatif avancé, en association avec la chimiothérapie (paclitaxel lié à l'albumine). L'une des conditions d'éligibilité à ce traitement est une expression de PD-L1 dans $\geq 1\%$ des cellules tumorales (on parle alors de tumeur PD-L1-positif). Ce traitement n'est actuellement disponible en Belgique (situation au 20/11/2020) que dans le cadre d'un programme médicale d'urgence.

Inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de PARP sont des inhibiteurs de protéines kinases qui empêchent un mécanisme naturel de réparation de l'ADN des cellules tumorales. Les inhibiteurs de PARP ne peuvent être envisagés qu'après confirmation de la présence de mutations BRCA 1/2.

Les inhibiteurs de PARP oraux, l'**olaparib** (Lynparza®) et le **talazoparib** (Talzenna®), sont enregistrés en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein HER2- avancé et présentant des mutations germinales BRCA 1/2, qui ont déjà reçu une chimiothérapie ou qui n'étaient pas éligibles pour une chimiothérapie. Les mutations germinales peuvent être héréditaires et sont distinctes des mutations somatiques qui ne le sont pas. L'olaparib et le talazoparib ne sont actuellement pas remboursés pour l'indication cancer de sein (situation au 20/11/2020).

Autres traitements systémiques

Le bévacizumab, l'évérolimus et l'alpélisib sont parfois utilisés dans le traitement du cancer du sein.

Conclusion

Le choix du traitement systémique d'un cancer du sein se fait en fonction du profil d'expression des récepteurs hormonaux et du statut HER2. Les traitements systémiques possibles sont la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les médicaments ciblant HER2. L'éventail thérapeutique s'est élargi ces dernières années avec de nouvelles thérapies ciblées : nouveaux médicaments ciblant HER2, inhibiteurs de CDK4/6, inhibiteurs de PARP et inhibiteurs de PI3K. L'immunothérapie a également fait son entrée dans la prise en charge des cancers du sein.

Sources

<https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer>

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments mentionnés

Remerciements aux experts

Les Folia sont édités sous la responsabilité du CBIP. Les trois rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes. Lors de la préparation des articles, ceux-ci sont régulièrement revus par des experts. Nous les en remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction.

Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2019 : O Aerts, K Allegaert, K Benhalima, A Boschi, AC Cheron, T De Backer, F De Baets, J De Hoon, I De Schutter, M Decramer, JM Dogne, P Durez, J Flamaing, J Hamdani, T Hillary, S Kerre, B Keymeulen, S Kiridis, J Lambert, C Lescrainier, N Maenhaut, F Nobels, W Peetermans, C Pilette, M Ponchon, K Roelens, D Tennstedt, G Top, P Van Damme, S van Wessel, N Van Wilder, J Verhaegen, V Verlinden, H Verstraelen, R Westhovens, D Yuksel.

Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser en cas d'omission éventuelle.

Les rédacteurs en chef Prof. Dr. T Christiaens, Prof. Dr. JM Maloteaux.

Bon à savoir

Warfarine (Marevan®) à nouveau disponible, mais non remboursée pour le moment

Ce 18 décembre 2020, l'AFMPS a décidé que le grand conditionnement (60 comprimés) de Marevan® 5 mg pouvait être remis sur le marché (voir site Web de l'AFMPS). L'AFMPS peut désormais garantir que le médicament répond aux conditions requises de qualité, de sécurité et d'efficacité.

La demande de remboursement étant toujours en cours, la nouvelle taille de conditionnement n'est pas remboursée pour le moment. Plusieurs semaines peuvent encore s'écouler, prévoit-on, avant que le remboursement ne soit approuvé. Le prix public non remboursé a été approuvé ce 21 décembre par le SPF Économie, afin que ce conditionnement puisse être mis sur le marché sans remboursement.

Ce médicament peut donc à nouveau être délivré en pharmacie. Le conditionnement de 25 comprimés disparaît définitivement du marché.

Bon à savoir

COVID-19: concernant l'efficacité et l'innocuité de deux vaccins COVID-19, suite aux publications dans le NEJM et The Lancet (avec mise à jour 21/12/20)

Mise à jour 21/12/20 : ce 21 décembre, l'EMA a émis un avis favorable pour une « autorisation de mise sur le marché conditionnelle » du vaccin Covid-19 BNT162b2 à ARNm (Comirnaty®, BioNTech/Pfizer). Pour plus de détails sur cet avis favorable, voir le site Web de l'EMA. La Commission européenne a accordé l'AMM conditionnelle le 21/12/20 (voir le site Web de l'AFMPS). Pour obtenir le RCP de Comirnaty®, cliquez ici.

Les résultats intermédiaires d'études contrôlées randomisées, menées à grande échelle avec des critères d'évaluation cliniques (études de phase II/III), ont été publiés pour deux vaccins COVID-19.

- La première étude, dans le *New England Journal of Medicine*¹(10/12/20, avec éditorial²), concerne le **vaccin COVID-19 BNT162b2 à ARNm** (BioNTech/Pfizer).
- La deuxième étude, dans *The Lancet*³(08/12/20, avec éditorial⁴), concerne le **vaccin COVID-19 ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)** (Oxford/AstraZeneca).

Vous trouverez ci-dessous quelques détails sur les publications dans le *NEJM* et *The Lancet*, suivis d'une brève discussion des éditoriaux accompagnant ces études.

Le *NEJM* au sujet du vaccin COVID-19 BNT162b2 à ARNm

- **Personnes incluses** : personnes de plus de 16 ans, dont 42% > 55 ans (4% ≥ 75 ans) ; dans 21% des cas, il y avait au moins une comorbidité. Ont été exclus les patients ayant des antécédents médicaux de COVID-19 ou souffrant de troubles immunitaires ou traités avec des immunosuppresseurs.
- **Schéma de vaccination** : 2 doses à 21 jours d'intervalle, par voie intramusculaire.
- L'étude a maintenu en aveugle les personnes étudiées ainsi que les évaluateurs. Les personnes ayant administré le vaccin n'ont pas été maintenues en aveugle.
- **Efficacité** (analyse après les 170 premiers cas de COVID-19)
 - La **protection contre la COVID-19 symptomatique, confirmée par PCR, au moins 7 jours après la deuxième dose de vaccin (critère d'évaluation primaire)** était de 95% [IC à 95% de 90,3 à 97,6]. Il y a eu 8 cas de COVID-19 sur 18.198 personnes dans le groupe ayant reçu le vaccin COVID-19, contre 162 cas sur 18.325 personnes dans le groupe placebo. Ce résultat concerne les personnes sans preuve d'une infection antérieure ou actuelle par le SARS-CoV-2 au moment de la vaccination. Le degré de protection était similaire lorsqu'étaient incluses les personnes avec preuve d'une infection antérieure ou actuelle par le SARS-CoV-2 au moment de la vaccination (également un critère d'évaluation primaire) : protection de 94,6% (9 cas de COVID-19 sur 19.965 personnes dans le groupe ayant reçu le vaccin COVID-19, contre 169 cas sur 20.172 personnes dans le groupe placebo).
 - Il ressort d'**analyses de sous-groupes** en fonction de l'âge, de la présence de comorbidités ou d'obésité que le degré de protection est comparable dans ces sous-groupes à celui observé dans la population totale étudiée. L'étude n'a toutefois **pas la puissance statistique nécessaire** pour pouvoir en tirer des conclusions.
 - Le nombre de cas ayant présenté des **formes graves de COVID-19** était trop faible pour pouvoir se prononcer sur la protection contre les formes graves de COVID-19.
 - Les résultats suggèrent une certaine protection après la 1^e dose, mais là encore, aucune conclusion ne peut être tirée.
- **Innocuité** (sur un suivi médian de 2 mois après la 2^e dose ; critère d'évaluation primaire)
 - Des **réactions locales** se sont produites plus fréquemment chez les 16-55 ans ; elles étaient aussi fréquentes après la 1^e dose qu'après la 2^e dose, et disparaissaient généralement dans les 2 jours. La réaction la plus fréquemment observée était une **douleur au point d'injection** (principalement légère à modérée): 66 à 88% (8 à 14% dans le groupe placebo). Des **rougeurs** et des **gonflements** ont rarement été signalés.
 - Les **réactions générales (fatigue, céphalées, fièvre)** se sont produites plus fréquemment chez les 16-55 ans ; elles étaient plus fréquentes après la 2^e qu'après la 1^e dose, survenaient dans les 2

jours suivant la vaccination, et disparaissaient peu après. Taux d'incidence après la 2^e dose : fatigue : 51% chez les > 55 ans et 59% chez les 16-55 ans (contre respectivement 17% et 23% dans le groupe placebo) ; céphalées : 39% chez les > 55 ans et 52% chez les 16-55 ans (contre respectivement 14% et 24% dans le groupe placebo) ; fièvre (température buccale $\geq 38^{\circ}\text{C}$) : 11% chez les > 55 ans et 16% chez les 16-55 ans (contre respectivement 0% et 1% dans le groupe placebo). Les céphalées et la fatigue après la 2^e dose ont été jugées sévères dans respectivement 4% et 2% des cas. Les cas de **lymphadénopathie** étaient rares : 0,3% (contre < 0,1% dans le groupe placebo).

- **Note:** au Royaume-Uni, où ce vaccin est déjà administré, deux cas de **réactions allergiques** sévères ont été rapportés ; les personnes concernées avaient des antécédents de réactions allergiques sévères et avaient un auto-injecteur d'adrénaline sur elles. Ces cas font l'objet d'une évaluation plus approfondie [voir le BMJ, 10 décembre 2020]. Un document de la FDA auquel il est fait référence indique que, dans l'étude, une « réaction d'hypersensibilité » (sans plus de détails) a été un peu plus fréquemment rapportée dans le groupe ayant reçu le vaccin COVID-19 que dans le groupe placebo, mais l'incidence reste relativement faible (0,63% contre 0,51% dans le groupe placebo).

The Lancet au sujet du vaccin COVID-19 ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)

Il s'agit ici d'une analyse complexe, compilant les résultats de 4 études (concernant l'efficacité : données provenant de 2 des 4 études). En raison de problèmes au niveau du processus de quantification du principe actif, l'une des études (UK002) a involontairement dévié du schéma de vaccination chez une partie des sujets étudiés : ces personnes ont reçu comme 1^e dose la moitié de la dose standard, suivie de la dose standard (1.376 patients sont concernés (tous âgés de moins de 55 ans) sur un total de 5.807 patients ayant reçu le vaccin COVID-19 dans cette analyse).

- **Personnes incluses** : personnes séronégatives de plus de 18 ans, dont 12% avaient plus de 55 ans (< 4% de plus de 70 ans).
- **Schéma de vaccination** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie intramusculaire (suite à des ajustements du protocole, les participants qui devaient initialement recevoir une seule dose de vaccin n'ont reçu la deuxième dose qu'après plus de 4 semaines).
- L'étude a maintenu en aveugle les sujets étudiés. Les personnes ayant administré le vaccin n'ont pas été maintenues en aveugle.
- **Efficacité** (suivi d'environ 4 mois)
 - La **protection contre la COVID-19 symptomatique, confirmée par PCR, au moins 14 jours après la deuxième dose de vaccin (critère d'évaluation primaire)** était de 70,4% [IC à 95% de 54,8 à 80,6]. Il y a eu 30 cas de COVID-19 sur 5.807 personnes dans le groupe ayant reçu le vaccin COVID-19, contre 101 cas sur 5.829 personnes dans le groupe témoin (un vaccin placebo ou un vaccin conjugué contre MenACWY).
 - Le degré de protection était sensiblement plus faible dans la cohorte ayant reçu les deux doses standard que dans la cohorte qui avait d'abord reçu la moitié de la dose standard puis la dose standard : 62,1% [IC à 95% de 41,0 à 75,7] contre 90,0% [IC à 95% de 67,4 à 97,0]. Cette différence ne peut pas être expliquée pour l'instant.
 - L'analyse des données 21 jours après la 1^e dose standard suggère que la 1^e dose induit déjà une certaine protection, mais il n'est pas possible de conclure.
 - Pour l'instant, l'étude ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité dans des sous-groupes tels que les personnes de plus de 55 ans et les patients présentant une comorbidité, ni sur la protection contre les formes graves de COVID-19.
- **Innocuité (sur un suivi médian de 3,4 mois après la 2^e dose)**
 - Les effets indésirables graves ont été évalués et se sont produits avec la même fréquence dans le groupe ayant reçu le vaccin COVID-19 (chez 79 personnes sur un total de 12.021 personnes) que dans le groupe placebo (chez 89 personnes sur un total de 11.724 personnes). Un participant a été diagnostiqué avec une myélite transverse 14 jours après la 2^e dose du vaccin COVID-19 ; une relation causale est considérée comme possible.

Les éditoriaux se rapportant aux études sont élogieux, mais soulignent les questions qui restent sans réponse

Les auteurs des deux éditoriaux^{2,4} sont particulièrement optimistes concernant les résultats des deux études sur les vaccins COVID-19. Ils saluent les collaborations internationales, à tous les niveaux, qui ont permis le développement aussi rapide de vaccins, du jamais vu. Ils soulignent également un certain nombre de **questions importantes qui restent encore sans réponse**.

- Des effets indésirables très rares et inattendus seront-ils observés lorsque les vaccins seront utilisés à une échelle encore plus grande ?
- Des effets indésirables se produiront-ils lors d'un suivi plus long ?
- Quelle est la durée de protection ?
- Les vaccins protègent-ils contre les formes graves de COVID-19 ?
- Les vaccins seront-ils en mesure de prévenir les formes asymptomatiques de la maladie et pourront-ils freiner ou empêcher la transmission ?
- Que peut-on attendre des vaccins chez les personnes qui n'étaient pas représentées dans ces études, comme les enfants, les femmes enceintes, les personnes immunodéficientes, et chez les personnes qui, pour une raison quelconque, ne reçoivent pas leur deuxième dose ? L'efficacité chez les personnes de plus de 70 ans et les patients souffrant de comorbidités doit également faire l'objet d'études complémentaires.

La production et la livraison des vaccins COVID-19 à une aussi grande échelle et, pour le vaccin COVID-19 BNT162b2 à ARNm, le stockage à - 70° C, restent des défis logistiques majeurs. Pour le vaccin COVID-19 ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), les données concernant les personnes de plus de 55 ans sont encore très rares, et l'on examine actuellement si l'administration, qui n'avait pas été planifiée ainsi au départ, de la moitié de la dose standard, suivie d'une dose standard complète, est effectivement le schéma optimal.

Notes:

- Une demande d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle est actuellement en cours à l'EMA pour un deuxième vaccin COVID-19 : le vaccin mRNA1273 de Moderna Biotech Spain (voir le site Web de l'EMA (1/12/20) et site Web de l'EMA (17/12/20)). On ne dispose pas encore de résultats d'études de phase II/III pour ce vaccin (situation au 18/12/20).
- Une liste de questions & réponses sur les vaccins contre la COVID-19 a été publiée sur le site web de l'AFMPS.
- Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 : voir Actualités COVID-19 notre site Web.

Sources spécifiques

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N. et al., for the C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, en ligne le 10/12/20. DOI: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577). Pour le *Supplementary appendix*, cliquez [ici](#)
2. Rubin EJ en Longo DL. SARS-CoV-2 Vaccination – An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. Editorial. *New England Journal of Medicine*, en ligne le 10/12/20. DOI: [10.1056/NEJMe2034717](https://doi.org/10.1056/NEJMe2034717)
3. Voysey M, Clemens SAC, A Madhi S et al., on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, en ligne le 08/12/20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1) Pour les *Supplementary materials*, cliquez [ici](#) et [ici](#)
4. Knoll MD en Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. Comment. *The Lancet*, en ligne le 08/12/20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4).

Bon à savoir

COVID-19: les vaccins : des messages encourageants et prometteurs, mais une réflexion scientifique indépendante est nécessaire

Mise à jour du 21/12: voir aussi le communiqué "Bon à savoir" du 18/12/20 que nous avons publié depuis: "COVID-19: concernant l'efficacité et l'innocuité de deux vaccins COVID-19, suite aux publications dans le NEJM et The Lancet", sur <https://www.cbip.be/fr/gows/3514>

Les messages récemment parus dans la presse, au sujet des résultats intermédiaires d'études de phase 3 concernant un certain nombre de vaccins contre la COVID-19, sont certainement prometteurs et encourageants. Il importe toutefois de tempérer quelque peu l'euphorie et de placer ces messages dans une perspective correcte. C'est ce que fait notamment un éditorial paru dans *The Lancet* (21/11/20), intitulé « COVID-19 vaccines : no time for complacency ».¹

L'éditorial souligne à juste titre que les résultats n'ont été publiés que dans des communiqués de presse (promotionnels) et qu'ils n'ont pas encore fait l'objet d'un examen par les pairs. Une analyse indépendante approfondie de toutes les données de recherche devrait fournir plus d'informations, et des informations plus fiables, concernant notamment l'innocuité et l'efficacité chez les personnes âgées ou chez les patients souffrant de pathologies sous-jacentes. Autre question qui reste à élucider : qu'en est-il de l'effet préventif des différents vaccins sur les formes graves de COVID-19 ?

Il reste bien d'autres questions à élucider, concernant les différents vaccins, et certaines de ces questions resteront encore un moment sans réponse. Quelle est la durée de protection conférée par le vaccin (question importante pour estimer la nécessité d'éventuels rappels de vaccination) ? Le vaccin prévient-il la transmission du virus ou protège-t-il seulement contre la maladie ? Si le vaccin n'empêche pas la transmission, il est peu probable que la vaccination permette d'obtenir une immunité de groupe. Si les résultats intermédiaires sont confirmés et qu'une autorisation de mise sur le marché est octroyée à des vaccins sûrs et efficaces, de nouveaux défis devront être pris en compte : le fait que seuls les groupes cibles les plus prioritaires pourront être vaccinés au début (étant donné la disponibilité limitée), les défis logistiques, la résistance des personnes qui ne souhaitent pas être vaccinées. L'application stricte des gestes barrières gardera toute son importance pendant encore longtemps.

Le CBIP ne manquera pas de vous informer dès que les résultats des études de phase 3 seront publiés (après examen par des pairs), et en cas de délivrance d'autorisations de mise sur le marché par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Note: pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19, voir sur notre site Web : « Actualités COVID-19 »

Sources spécifiques

1. COVID-19 vaccines: no time for complacency. Editorial. *The Lancet* 2020;396:1607. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32472-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32472-7)

Bon à savoir

COVID-19: l'hydroxychloroquine s'est à nouveau révélée inefficace en prophylaxie post-exposition dans une étude randomisée

Notre communiqué « Bon à savoir » dans les Folia de juillet 2020 abordait déjà une première étude randomisée sur la prophylaxie post-exposition à l'hydroxychloroquine (HCQ) : les résultats ne montraient aucune protection avec l'HCQ. Dans le NEJM, une deuxième étude randomisée (ouverte) a récemment été publiée, le 24 novembre 2020¹ sur la prophylaxie post-exposition avec l'HCQ : là encore, aucun effet protecteur n'a pu être démontré. Quelques détails sur cette étude.

- Dans cette étude menée en Catalogne, des personnes asymptomatiques ont reçu, après un contact à risque avec un patient COVID-19, soit les soins habituels (n = 1.189), soit les soins habituels associés à l'HCQ (n = 1.116). Tous les participants ont été mis en quarantaine. L'HCQ a été initiée chez la plupart des individus dans les 6 jours suivant le contact (valeur médiane : 4 jours). Environ 50% des contacts étaient des personnes travaillant dans une maison de repos et de soins.
- L'incidence de COVID-19 symptomatique confirmée par PCR (critère d'évaluation primaire) ne différait pas entre les deux groupes (respectivement 5,7% et 6,2 %, ce qui n'était pas différent d'un point de vue statistique).
- Certains contacts (environ 150 dans les deux groupes) avaient déjà un test PCR positif au début de l'étude : chez ces personnes, l'administration d'HCQ n'a pas modifié le risque de développer des symptômes.
- Les effets indésirables gastro-intestinaux, la somnolence et les céphalées étaient beaucoup plus fréquents dans le groupe HCQ.
- Dans cette étude, toutes les infections au SARS-CoV-2 ont été confirmées par un test PCR, ce qui n'était pas le cas dans la première étude randomisée.

Conclusion. Cette étude s'ajoute aux autres études randomisées négatives sur l'HCQ. À ce jour, aucun bénéfice n'a été démontré avec l'HCQ dans des études randomisées, que ce soit à titre préventif ou thérapeutique chez des patients présentant des symptômes précoces de COVID-19, ou chez des patients atteints de formes graves de COVID-19. [voir aussi notre communiqué « Bon à savoir » dans les Folia de novembre 2020].

Note: pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19, voir sur notre site Web : « Actualités COVID-19 »

Sources spécifiques

1. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M. et al. (for the BCN-PEP-CoV2 Research Group). A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. NEJM, online op 24/11/20. DOI: 10.1056/NEJMoa2021801. Pour les informations plus détaillées du *Supplementary Appendix* à l'article du NEJM, cliquez ici.

Bon à savoir

COVID-19 : ivermectine, vitamine D et remdésivir : leur intérêt a-t-il été prouvé ? (mise à jour du 22/12 : guideline du NICE sur la vitamine D et la COVID-19)

Ivermectine: une efficacité revendiquée mais non prouvée

Le CBIP a reçu des informations rapportant l'usage de **ivermectine par voie orale**, en pratique ambulatoire, chez des patients COVID-19. L'ivermectine est un antiparasitaire qui est utilisé par voie orale dans la gale notamment [l'ivermectine n'est pas disponible en Belgique à usage oral, uniquement sous forme de crème]. L'allégation selon laquelle l'ivermectine serait efficace par voie orale dans la COVID-19 n'est fondée sur **aucune preuve clinique**. Un effet antiviral a été observé *in vitro* à des concentrations beaucoup plus élevées que les concentrations plasmatiques observées après l'utilisation d'ivermectine par voie orale dans le traitement de certaines parasitoses. Par ailleurs, un effet *in vitro* permet au mieux de générer des hypothèses mais ne permet pas de se prononcer sur un effet clinique. L'utilisation d'ivermectine peut s'accompagner d'**effets indésirables graves** (tels que réactions cutanées graves, hépatotoxicité).¹

Vitamine D: les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations (mise à jour du 22/12 : guideline du NICE sur la vitamine D et la COVID-19)

L'administration de vitamine D, que ce soit à titre préventif contre la COVID-19 ou à titre curatif chez les patients atteints de COVID-19, suscite beaucoup d'intérêt. Cet usage n'est toutefois étayé par aucune étude solide à l'heure actuelle.

Les arguments évoqués pour l'usage de la vitamine D reposent surtout sur les effets immunomodulateurs potentiels de la vitamine D, sur des données suggérant (mais les preuves sont insuffisantes) que la supplémentation en vitamine D protège contre les infections aiguës des voies respiratoires, et sur des études suggérant un lien entre la carence en vitamine D et la COVID-19, un lien dont la causalité n'a pas été démontrée. Des études observationnelles et interventionnelles sont en cours pour examiner ce lien.

Le niveau de preuve de l'étude pilote, menée à petite échelle, qui suggère que la supplémentation en vitamine D chez les patients COVID-19 hospitalisés réduit le risque d'admission en soins intensifs, est trop faible et ne permet pas de tirer des conclusions.² À l'heure actuelle, **les données sont insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation de la vitamine D à titre curatif ou préventif chez les patients atteints de COVID-19.**

Un guideline du NICE (17/12/20)² sur la vitamine D et la COVID-19 conclut que la supplémentation en vitamine D ne doit pas être proposée dans le seul but de prévenir ou de traiter la COVID-19 (sauf dans le cadre d'études cliniques). Une supplémentation en vitamine D est toutefois fortement recommandée chez les personnes présentant une carence (ou un risque de carence) en vitamine D. Les auteurs du guideline du NICE reconnaissent qu'un faible taux de vitamine D est associé à une évolution plus sévère de la COVID 19. Ils indiquent cependant clairement qu'il est impossible de confirmer la causalité de cette association, car de nombreux facteurs de risque d'une forme sévère de COVID-19 sont également des facteurs de risque d'un faible taux de vitamine D.

Pour l'instant, les recommandations en matière de supplémentation en vitamine D restent inchangées, **une supplémentation étant recommandée chez les patients présentant une carence (ou un risque de carence) en vitamine D** : en particulier les personnes âgées (surtout les personnes âgées institutionnalisées), mais aussi les femmes enceintes (en particulier les femmes enceintes à la peau foncée) et certains enfants (voir le Répertoire 14.2.1.2.). La supplémentation en vitamine D chez les personnes âgées institutionnalisées est toujours justifiée. **Dans cette pandémie de COVID-19, le seuil de prescription de vitamine D chez les personnes âgées dont on suspecte qu'elles présentent une carence chronique en vitamine D peut être maintenu à un bas niveau, à condition d'administrer des doses limitées (calcifédiol ou colecalciférol 800 UI par jour).**

Remdésivir: pourquoi l'OMS recommande-t-elle de ne pas l'utiliser ?

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande de **ne pas utiliser l'antiviral remdésivir* chez les patients COVID-19, quelle que soit la gravité de leur maladie.**³ L'OMS qualifie cette recommandation de

« conditionnelle », fondée sur des preuves de faible niveau (*low certainty evidence*). La recommandation s'appuie sur une synthèse méthodique et une méta-analyse en réseau de 4 études randomisées portant sur un total de 7.333 patients hospitalisés, présentant des formes de COVID-19 de gravité variable (les études les plus importantes étant l'étude WHO SOLIDARITY et l'étude ACTT-1). Les auteurs du rapport de l'OMS concluent que **trop d'incertitudes subsistent et que l'on manque de preuves concernant l'effet bénéfique du remdésivir sur des critères d'évaluation cliniquement importants, tels que la mortalité ou la nécessité de ventilation mécanique**. La question de savoir si le remdésivir pourrait avoir, dans certains sous-groupes de patients COVID-19, un effet positif ou au contraire nocif, reste sans réponse. Les études randomisées ne montrent pas d'effets indésirables graves, mais les études ont été menées à trop petite échelle pour pouvoir détecter des effets indésirables rares. Les auteurs du rapport de l'OMS craignent en outre que le remdésivir, qui coûte cher, ne détourne l'attention et les ressources financières des soins de soutien optimaux et du traitement par corticostéroïdes dans les formes graves de COVID-19.

* En juin 2020, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle au remdésivir (Veklury®), avec comme indication le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents présentant une pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie. L'autorisation est basée sur un effet favorable du remdésivir sur le délai de rétablissement, par rapport au placebo, chez des patients COVID-19 hospitalisés gravement malades, dans l'étude ACTT-1.⁴ Dans les recommandations belges (Sciensano, version 01/12/20)⁵, une place limitée est accordée au remdésivir chez les patients COVID-19 dans un état critique.

Note: pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19: voir les Actualités COVID-19 sur notre site.

Sources spécifiques

1. <https://swab.nl/nl/covid-19> (mot-clé: ivermectine); <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-frequently-asked-questions> (mot-clé: ivermectin); <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>
2. <https://swab.nl/nl/covid-19> (mot-clé: vitamine D); <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/vitamin-d/> ; <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m2629>; <https://www.nice.org.uk/advice/es28/chapter/Key-messages> (29/06/20, avec le "medicines evidence commentary on vitamin D supplementation for preventing intensive care admission in people with COVID-19 associated pneumonia" du 28/09/20); étude pilote via [ce lien](#); NICE: COVID-19 rapid guideline: vitamin D, NICE guideline [NG197], 17/12/20, sur <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>
3. Therapeutics and COVID-19: living guideline. WHO REFERENCE NUMBER: WHO/2019-nCov/remdesivir/2020.1. Via <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>. Voir aussi BMJ 2020; 370:m3379 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>)
4. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury> et <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-remdesivir-ema-will-evaluate-new-data-solidarity-trial>
5. Sciensano. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 15, 1 décembre 2020. Via https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

Bon à savoir

COVID-19: l'étude Solidarity sur le remdésivir, l'hydroxychloroquine, le lopinavir et l'interféron bêta-1a

Le 2 décembre, les résultats intermédiaires de l'étude Solidarity ont été publiés en ligne dans le *New England Journal of Medicine*¹. Il s'agit d'une **étude internationale, randomisée et non en aveugle**, portant sur 11.300 **patients COVID-19 hospitalisés**, coordonnée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), avec des patients provenant aussi bien de pays à revenu élevé et que de pays à faible revenu. L'objectif de l'étude est de déterminer de manière relativement simple et rapide si, par rapport aux soins standards, un certain nombre de médicaments sélectionnés ont un effet bénéfique sur des **critères d'évaluation cliniques importants** : la mortalité hospitalière (critère d'évaluation primaire), la nécessité de ventilation mécanique et le délai de sortie de l'hôpital (critères d'évaluation secondaires). Le 2 décembre, les résultats intermédiaires ont été publiés pour les 4 médicaments initialement sélectionnés pour l'étude Solidarity : **le remdésivir, l'hydroxychloroquine, le lopinavir (toujours en association avec le ritonavir) et l'interféron bêta-1a**.

[Note. L'étude Solidarity est toujours en cours (voir le site de l'OMS). Les bras HCQ et lopinavir ont été arrêtés de manière définitive. On évalue actuellement le lancement de nouveaux bras de traitement dans l'étude Solidarity (antiviraux plus récents, immunomodulateurs, anticorps monoclonaux anti-SARS CoV-2)].

Les résultats de l'étude Solidarity

- Aucun des 4 médicaments n'a eu un impact sur la **mortalité hospitalière**.
- Les 4 médicaments n'ont pas non plus eu d'effet sur la **nécessité d'une ventilation mécanique ni sur le délai de sortie de l'hôpital**.
- Que ce soit sur le critère d'évaluation primaire ou sur les critères d'évaluation secondaires, les résultats n'ont pas été influencés par des **analyses de sous-groupes prédéfinis** en fonction de l'âge (< 50 ans, 50-69 ans et > 70 ans) ou en fonction de l'assistance respiratoire à l'inclusion (patient ventilé ou non).
- Le nombre de patients sous **corticothérapie** était similaire dans le groupe ayant reçu le médicament étudié et le groupe ayant reçu les soins habituels. Les résultats n'ont pas été influencés par une analyse de sous-groupes définis en fonction de l'utilisation de corticostéroïdes.
- Certains aspects de l'étude Solidarity réduisent son niveau de preuve. Il n'y a pas de mise en aveugle ni de « groupe placebo », seulement un groupe témoin ayant reçu les « soins standards ». Les auteurs de l'éditorial correspondant² notent à ce sujet qu'il existe une hétérogénéité au niveau des « soins standards » appliqués dans les différents pays et centres participants, et au niveau de l'ampleur de la charge de morbidité des patients au moment de leur admission à l'hôpital. On dispose également de peu d'informations sur les autres traitements appliqués simultanément (que ce soit dans le groupe traité ou le groupe témoin). La publication ne mentionne pas non plus les effets indésirables éventuellement rapportés.

Les investigateurs ont également effectué une méta-analyse

Pour le remdésivir, l'hydroxychloroquine et le lopinavir, les investigateurs de l'étude Solidarity ont effectué une **méta-analyse des études randomisées** qui ont comparé l'effet sur la mortalité (que ce soit un critère d'évaluation primaire ou non) avec un groupe témoin (soins standards ou placebo). Aucun de ces trois médicaments n'a été associé à un effet sur la mortalité dans les méta-analyses.

Que signifient l'étude Solidarity et les méta-analyses ?

- Selon les **investigateurs**, les résultats peu prometteurs de l'étude Solidarity et des méta-analyses sapent l'espoir - fondé sur des études antérieures, non randomisées ou de petite taille - que le remdésivir, l'HCQ, le lopinavir et l'interféron bêta-1a aient un impact significatif sur la mortalité

hospitalière, la nécessité d'une ventilation mécanique ou la durée d'hospitalisation chez les patients COVID-19 hospitalisés. Les investigateurs appellent toutefois à des recherches plus approfondies, en particulier sur le remdésivir, pour pouvoir mieux cerner la place limitée de ces médicaments, mais ils soulignent que ce dont on a surtout besoin, ce sont des traitements plus efficaces.

- Selon les **auteurs de l'éditorial correspondant**², l'étude Solidarity, malgré certaines limites, et les autres études montrent clairement que ces 4 médicaments, tels qu'ils sont appliqués actuellement, ne devraient plus être considérés comme des options thérapeutiques utiles dans la COVID-19. Concernant le remdésivir, l'éditorial renvoie à la conclusion de l'étude ACTT-1² selon laquelle le remdésivir pourrait raccourcir le délai de rétablissement par rapport au placebo. Selon les auteurs, ces résultats méritent d'être approfondis par des études supplémentaires, plusieurs questions restent encore ouvertes (le remdésivir doit-il être réservé aux patients présentant certains facteurs de risque ?, à quel moment vaut-il mieux initier le remdésivir ?, doit-il être associé à d'autres médicaments ?...)
- Comme indiqué dans notre communiqué « Bon à savoir » du 03/12/20, l'**OMS** recommande de ne pas utiliser le **remdésivir** chez les patients atteints de COVID-19, quelle que soit la gravité de leur maladie (recommandation « conditionnelle », fondée sur des preuves de faible niveau). En s'appuyant sur cette recommandation de l'OMS, l'**Agence européenne des médicaments (EMA)** a décidé le 20 novembre⁵ d'évaluer les données de l'étude Solidarity et d'examiner s'il y a lieu de modifier l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle qui a été accordée au remdésivir (Veklury®) en juillet 2020, sur la base des résultats de l'étude ACTT-1.
- L'**OMS** mène une **synthèse méthodique continue, ainsi qu'une méta-analyse en réseau, sur divers médicaments dans la COVID-19**. Dans sa dernière mise à jour (incluse dans la recommandation de l'OMS sur le remdésivir, et présentée pour publication au BMJ), l'OMS conclut que, d'après les données actuelles, seuls les corticostéroïdes réduisent probablement le risque de décès et la nécessité d'une ventilation mécanique, chez les patients atteints de formes graves de COVID-19. Sur la base de ces données, l'OMS recommande d'utiliser des **corticostéroïdes** chez les patients atteints de formes graves de COVID-19 (recommandation forte), et recommande de ne pas les utiliser chez les patients atteints de formes non graves de COVID-19 (recommandation faible) [voir aussi le Brit Med J⁶ et notre communiqué « Bon à Savoir » dans les Folia de novembre 2020]. Deux organisations américaines ont elles aussi récemment mis à jour leurs recommandations sur le traitement des patients COVID-19 : il s'agit de l'**Infectious Disease Society of America (IDSA)** et des **NIH** (ces recommandations peuvent être consultées librement). Ces deux organisations émettent également une recommandation forte en faveur de la corticothérapie chez les patients COVID-19 hospitalisés gravement malades. Contrairement à l'OMS toutefois, ces deux organisations accordent une place limitée au remdésivir chez certains patients COVID-19 hospitalisés.

Note: pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19: voir « Actualités COVID-19 » sur notre site Web.

Sources spécifiques

1. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. En ligne le 02/12/20. Doi: [10.1056/NEJMoa2023184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184) Pour le Supplementary Appendix, cliquer ici
2. Harrington DP, Baden LR en Hogan JW. A Large, Simple Trial Leading to Complex Questions. Editorial. En ligne le 02/12/20. Doi: [10.1056/NEJMe2034294](https://doi.org/10.1056/NEJMe2034294)
3. Beigel JH, Tomashek KM et al. (for the ACTT-1 Study Group Members) Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. N Engl J Med 2020;383:1813-26. DOI: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764), avec éditorial (DOI: [10.1056/NEJMe2018715](https://doi.org/10.1056/NEJMe2018715))
4. The RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2020;396:1345-52 (Doi: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32013-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32013-4/fulltext))
5. Update on remdesivir - EMA will evaluate new data from Solidarity trial Site Web EMA, communiqué du 20/11/20
6. Rchweg B, Agoritsas et al. Rapid Recommendations. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370:m3379 (Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>)

Bon à savoir

Le KCE publie un guide clinique pour la prescription raisonnée d'antibiotiques en pratique dentaire

Le Centre fédéral d'Expertise des Soins de santé (KCE) a développé, en collaboration avec des praticiens de terrain et des universitaires, un guide de pratique clinique basé sur des données scientifiques probantes, afin d'encourager la prescription raisonnée d'antibiotiques en pratique dentaire¹. Ce guide contient des recommandations pour l'utilisation (ou la non-utilisation) des antibiotiques dans une série de situations courantes en dentisterie.

Nous publions ce communiqué à titre informatif, et reviendrons plus en détail sur ce guide dans l'un des numéros suivants des Folia.

Sources spécifiques

1. KCE Centre fédéral d'Expertise des Soins de santé. Guide clinique pour la prescription prudente d'antibiotiques en pratique dentaire. KCE Reports R332A (2020).

Nouvel e-learning : Comment naviguer dans le Répertoire

Apprenez à tirer le maximum du Répertoire grâce à nouveau module.

Vous cherchez à positionner un médicament dans une pathologie spécifique ? Vous souhaitez obtenir des informations de base sur le bon usage des médicaments chez votre patient ?

Après avoir fait ce module, vous pourrez notamment :

- retrouver facilement les effets indésirables d'un médicament, les précautions particulières à prendre pour utiliser un médicament de manière sûre, et les ajustements de dose à appliquer en cas d'insuffisance rénale ;
- rechercher le prix d'un médicament, le ticket modérateur et les modalités de remboursement ;
- reconnaître les symboles et les abréviations utilisées notamment pour signaler les médicaments dopants, les stupéfiants, les catégories « NO DCI » et « NO SWITCH ».

Ce module est destiné aux nouveaux utilisateurs du Répertoire en ligne, mais même les utilisateurs avancés y trouveront des conseils utiles. Pas à pas, et à l'aide de courtes vidéos et de petits exercices, le module vous apprend comment rechercher les informations essentielles sur les médicaments.

Pour tous les professionnels de la santé qui utilisent le Répertoire (médecins, pharmaciens, dentistes, infirmier·ère·s, sages-femmes...), et pour les étudiants !

Cet e-learning est disponible gratuitement. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

Durée totale : 60 minutes.

Après une inscription unique, vous avez accès gratuitement à toutes les formations en ligne.

Informations récentes décembre 2020: cyclosilicate de zirconium, huiles Mentha x piperita + Carum carvi , allergène de venin d'abeille, allergène de venin de guêpe, trientine, acipimox, interféron alfa-2b, sélénium, zinc, communications de l'AFMPS

Nouveautés en première ligne

- cyclosilicate de zirconium
- huiles Mentha x piperita + Carum carvi

Nouveautés en médecine spécialisée

- allergène de venin d'abeille
- allergène de venin de guêpe
- trientine

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- acipimox
- interféron alfa-2b
- sélénium
- zinc

Autres modifications

- Direct Healthcare Professional Communications
- programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Les infos récentes de ce mois de décembre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 23 novembre. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de janvier 2021.

Nouveautés en première ligne

cyclosilicate de zirconium (Lokelma®▼)

Le **cyclosilicate de zirconium** (Lokelma®▼, chapitre 20.1.3.1) est un chélateur non absorbé, hautement sélectif des ions potassium, qui augmente leur excrétion fécale. Il est indiqué pour l'hyperkaliémie chez l'adulte. (synthèse du RCP¹)

Commentaire du CBIP: Le cyclosilicate de zirconium réduit la kaliémie chez les patients ayant une hyperkaliémie. Il est également efficace pour maintenir une normokaliémie, indépendamment de la cause sous-jacente et des facteurs de comorbidité. Le produit n'a pas été comparé aux autres chélateurs du potassium. Son coût est nettement plus élevé que celui du polystyrène sulfonate de calcium et du polystyrène sulfonate de sodium.

Efficacité

- Le cyclosilicate de zirconium est efficace pour corriger l'hyperkaliémie en 48 heures, indépendamment de la cause sous-jacente de l'hyperkaliémie.
- Chez les patients présentant des taux de potassium normaux après un traitement initial par le cyclosilicate de zirconium, celui-ci est également efficace pour maintenir une normokaliémie. Les études concernant la phase d'entretien ont duré jusqu'à un an, et ont inclus des patients avec une insuffisance rénale chronique, une insuffisance cardiaque, un diabète, et/ou suivant un traitement par inhibiteurs du système rénine-angiotensine.
- L'expérience chez les patients présentant une hyperkaliémie sévère (kaliémie supérieure à 6,5 mmol/L) est limitée.
- Il n'y a pas d'études comparatives directes aux autres chélateurs du potassium.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont: hypokaliémie et œdèmes.
- Avec d'autres chélateurs du potassium, des troubles gastro-intestinaux graves tels que ulcérations, nécroses intestinales et perforations intestinales ont été signalés. Aucun événement de perforation intestinale n'a été signalé avec le cyclosilicate de zirconium. Une attention particulière devrait néanmoins être accordée aux symptômes liés à ces événements graves.
- Interactions: Le cyclosilicate de zirconium doit être administré en dehors de la prise de médicaments oraux dont la biodisponibilité dépend de manière cliniquement significative du pH gastrique (dérivés azoliques (antifongiques), médicaments anti-VIH, inhibiteurs de protéine kinase).

Posologie

phase de correction: 10 g 3x p j. (max 72h)

phase d'entretien: dès que la normokaliémie est obtenue, min. 5 g un jour sur deux à max. 10 g 1x p.j., selon besoins.

Coût: 356,82 € pour 1 mois non remboursé au 1^{er} décembre 2020.

huiles *Mentha x piperita* + *Carum carvi* (Carmenthin®)

L'association d'**huile de menthe poivrée (*Mentha x piperita*) et d'huile de carvi (*Carum carvi*) (Carmenthin®, chapitre 3.2.) est un médicament à base de plantes indiqué pour le traitement des troubles gastro-intestinaux, en particulier les spasmes légers, les flatulences, les ballonnements et les douleurs abdominales. (synthèse du RCP²)**

Commentaire du CBIP: Une efficacité antalgique modérée a été démontrée pour la menthe poivrée chez les adultes souffrants de troubles intestinaux bénins récurrents. L'association de menthe poivrée avec le carvi semble également efficace dans la dyspepsie fonctionnelle. Cette association présente moins d'effets indésirables que les spasmolytiques anticholinergiques^{3,4}. Il s'agit d'une alternative aux traitements spasmolytiques. Des études comparatives directes à d'autres spasmolytiques ainsi qu'à la menthe poivrée en mono-préparation permettraient de déterminer une éventuelle plus-value.

Efficacité

- L'huile de menthe poivrée est efficace versus placebo, et est utilisée comme antispasmodique dans le syndrome du côlon irritable (voir Folia Janvier 2019). Le *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) européen a conclu que l'utilisation de l'huile de menthe poivrée pour le soulagement des troubles intestinaux se base sur un « usage bien établi » (*well established use*)³
- Selon le HMPC, l'utilisation de médicaments à base d'huile de carvi pour soulager les problèmes digestifs tels que les ballonnements et les flatulences est basée sur un « usage traditionnel » (*traditional use*)⁴.

(Pour la terminologie sur l'usage des médicaments à base de plantes voir Folia Avril 2011: Les médicaments à base de plantes: quelques explications)

- Une revue systématique⁵ a conclu que l'association de menthe poivrée avec le carvi pourrait être efficace versus placebo pour l'amélioration des symptômes de dyspepsie fonctionnelle et des douleurs épigastriques. Ces résultats sont toutefois basés sur une faible qualité de preuves.

Innocuité

- L'association de menthe et de carvi est contre-indiquée chez les patients atteints de maladies hépatiques, d'affections biliaires, d'achlorhydrie. Par manque de données cette association est

également contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans.

- Les effets indésirables sont brûlures d'estomac, nausées, éructations, sensation de brûlure périanale.
- La prise simultanée de médicaments inhibant l'acidité gastrique est déconseillée.

Posologie: une capsule 2x p.j.

Coût: 25,90 € pour 42 capsules, non remboursé au 1^{er} décembre 2020.

Nouveautés en médecine spécialisée

allergène de venin d'abeille (Alutard SQ[®] Bee), allergène de venin de guêpe (Alutard SQ[®] Wasp)

De nouvelles formulations d'allergène de venin d'abeille (Alutard SQ[®] Bee, chapitre 12.4.2) et d'allergène de venin de guêpe (Alutard SQ[®] Wasp, chapitre 12.4.2.) sont maintenant disponibles et indiquées pour l'immunothérapie allergénique chez les patients ayant des antécédents de réaction allergique généralisée et/ou systémique provoquée par le venin d'abeille ou de guêpe respectivement, et confirmée. (synthèse du RCP^{6,7})

Commentaire du CBIP: Ces extraits se présentent sous forme de préparation dépôt. Selon un communiqué de la firme, à terme, ils remplaceront les préparations aqueuses existantes (Pharmalgen[®]Bee et Pharmalgen[®]Wasp). Le bénéfice semble similaire⁸. Le prix pour le patient sera le même.

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables, précautions particulières et interactions sont similaires à ceux des autres désensibilisants déjà existants.
- Des réactions allergiques systémiques, incluant des réactions anaphylactiques sont des risques connus d'une immunothérapie allergénique. L'administration se fait par voie sous-cutanée et sous surveillance d'un médecin expérimenté en immunothérapie. Le patient doit rester minimum 30 min en observation après chaque injection.
- Les patients atteints de maladie cardiaque ou traités par des IECA peuvent présenter un risque accru en cas de réactions anaphylactiques. Ils devront faire l'objet d'une surveillance accrue, tout comme les patients sous traitement avec des bêta-bloquants, étant donné l'antagonisme avec l'adrénaline (traitement d'urgence des réactions anaphylactiques).

Posologie:

Le traitement est réalisé en deux phases (phase d'escalade de dose et phase d'entretien) et dure 3 à 5 ans. Pendant la phase d'entretien, les doses sont administrées toutes les 6 à 8 semaines (contre 4 à 6 semaines pour la formulation aqueuse).

Voir RCP pour la posologie détaillée.

Coût: 458,46 € pour 4 flacons, remboursé en b.

trientine (Cuprior[®])

La trientine (Cuprior[®], chapitre 20.3) est un agent chélateur permettant l'élimination urinaire du cuivre indiqué pour le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine⁹. (selon RCP)

Innocuité

- Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (1-10%). La trientine diminue les

taux de fer sérique. Une anémie ferriprive grave et une colite sévère peuvent survenir au cours du traitement. Des suppléments de fer peuvent être nécessaires. Les suppléments en fer doivent être pris au moins deux heures après la trientine.

- L'association de trientine et de zinc, également utilisé dans le maladie de Wilson, n'est pas recommandée.

Coût: 3614,41 € pour 72 comprimés, non remboursé au 1^{er} décembre 2020.

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

acipimox (Olbetam®)

L'**acipimox (Olbetam®)**, chapitre 1.12.4.) utilisé pour l'hypercholestérolémie chez certains patients est retiré du marché. Il avait une place controversée dans ce traitement. Il y a de nombreux autres hypolipémiants avec une efficacité mieux éprouvée que l'acipimox.

interféron alfa-2b (IntronA®)

A partir de décembre 2020, l'**interféron alfa-2b (IntronA®)**, chapitre 12.3.2.3). ne sera plus commercialisé. Il n'y a plus de spécialité à base d'interféron alfa-2b disponible sur le marché. Hormis les interférons bêta, seul le peginterféron alfa-2a, dont les indications se limitent à certaines hépatites, sera encore disponible.

Sélénium (Selenium Aguettant®), zinc (Zinc Aguettant®)

Le **sélénium pour perfusion i.v. (Selenium Aguettant®)**, chapitre 14.1.) et le **zinc pour perfusion i.v. (Zinc Aguettant®)**, chapitre 14.1.) ont été retirés du marché.

Autres modifications

Direct Healthcare Professional Communications

Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) également connus sous le nom de « *Dear Doctor Letter* » sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS, afin d'informer sur les risques potentiels liés à l'utilisation de certains médicaments, ainsi que sur les mesures ou les recommandations permettant de limiter ces risques.

Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- Trisenox® (trioxyde d'arsenic): Risque d'erreurs médicamenteuses en raison de la mise à disposition d'une nouvelle concentration de 2 mg/ml. (25 novembre 2020)
- Ondexxa® (andexanet alfa): Éviter l'utilisation d'andexanet avant l'héparinisation. (23 novembre 2020)
- Gilenya® (fingolimod): Recommandations mises à jour pour minimiser le risque de lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI "drug-induced liver injury"). (5 novembre 2020)
- Tecfidera® (diméthyl fumarate): Recommandations actualisées à la lumière des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dans le cadre d'une lymphopénie légère. (12 novembre 2020)
- Esbriet® (pirfenidone): Mise à jour importante de sécurité et nouvelles recommandations pour prévenir les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (DILI: Drug-Induced Liver Injury) avec Esbriet (pirfenidone). (29 octobre 2020)
- Antibiotiques de type fluoroquinolone systémiques et inhalées: risque de régurgitation / insuffisance

valvulaire cardiaque. (2 octobre 2020). Pour plus d'informations voir aussi Folia Novembre 2020: Quinolones et atteintes valvulaires cardiaques et de l'aorte.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- Le romiplostim (Nplate® ▼), l'olaparib (Lynparza® ♀) et l'avelumab (Bavencio® ▼▼) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Le lumasiran, non encore commercialisé, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS (Nplate®, Lynparza®, Bavencio®, lumasiran)

Sources spécifiques

1 Lokelma®, Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Carmenthin®, Résumé des Caractéristiques du Produit

3 EMA/Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), European Union herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum, – Revision 1 (EMA/HMPC/522410/2013), Janvier 2020

4 EMA/Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), European Union herbal monograph on *Carum carvi* L., aetheroleum (EMA/HMPC/715094/2013), Juillet 2015

5 Juanjuan L, Lin L, Jiaqi Z, et al., A Combination of Peppermint Oil and Caraway Oil for the Treatment of Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Novembre 2019, DOI: 10.1155/2019/7654947

6 Alutard SQ® Bee, Résumé des Caractéristiques du Produit

7 Alutard SQ® Wasp, Résumé des Caractéristiques du Produit

8 Shuaib N, Andrew F, Stephen R D and Mamidipudi T K, Switch-over from Pharmalgen to Alutard Bee and Wasp venom in the UK, Clin Exp Allergy, Décembre 2019; 49(12):1645-1646, doi: 10.1111/cea.13529

9 Cuprior®, Résumé des Caractéristiques du Produit

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.