



# Le bon usage de la prednisone dans la polyarthrite rhumatoïde

Les corticostéroïdes, le plus souvent la prednisone par voie orale, sont utilisés depuis les années 50 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en raison de leur efficacité immédiate et de la disponibilité limitée d'autres traitements dans le passé. De nombreuses études ont par la suite confirmé l'utilité de la prednisone sur le plan clinique mais également sur le ralentissement de l'atteinte radiologique. Soixante ans plus tard, il persiste une controverse quant à la place de ce traitement dans la polyarthrite rhumatoïde, en raison de ses nombreux effets secondaires et de l'existence de traitements biologiques spécifiques efficaces. Si la prednisone peut être utilisée raisonnablement dans certaines situations, comme relais avec d'autres traitements ou en cas de poussée articulaire, son utilisation au long cours devrait être évitée.

## INTRODUCTION

Le but du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est d'obtenir une rémission ou au moins une activité faible de la maladie. A cette fin, l'initiation du traitement est à envisager précocement (voir l'article de K. Luong Ba et C. Gabay sur les traitements de fond). L'utilisation de la prednisone par voie orale a montré plusieurs avantages et celle, notamment à faible dose, reste une question actuelle et controversée. Cet article permet de revoir les effets bénéfiques et secondaires associés à une corticothérapie orale dans la PR et de discuter ses indications.

## PRÉVALENCE D'UTILISATION DES CORTICOSTÉROÏDES

A la fin des années 90, la fréquence d'utilisation de la prednisone dans la population générale variait entre 0,5% et 1,75%.<sup>1</sup> Dans une étude observationnelle récente évaluant l'usage de la prednisone chez des patients atteints de PR, un tiers d'entre eux étaient sous prednisone à l'inclusion et deux tiers en avaient déjà reçu à un moment au cours de leur prise en charge.<sup>2</sup> Le pourcentage est encore plus élevé (environ 60%) chez des patients avec maladie active, comme l'attestent les données cliniques à l'inclusion de nombreux essais thérapeutiques récents.<sup>3</sup>

## EFFET CLINIQUE DE TYPE «TRAITEMENT DE FOND»

Les traitements de fond sont par définition des médicaments qui modifient durablement l'évolution de la maladie sur le plan clinique et la progression des lésions radiologiques. L'efficacité clinique de la prednisone a été examinée dans de nombreuses études soit en association avec un traitement de fond (en anglais, *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*, DMARD), soit en combinaison avec plusieurs DMARD synthétiques et biologiques. Ces études démontrent un effet significatif sur des variables cliniques. La prednisone a aussi un effet favorable sur la pro-

Rev Med Suisse 2014; 10: 603-8

J. Berner  
C. Gabay

Dr Jeanne Berner  
Service de rhumatologie  
CHUV, 1011 Lausanne  
jeanne.berner@chuv.ch

Pr Cem Gabay  
Service de rhumatologie  
HUG, 1211 Genève 14  
cem.gabay@hcuge.ch

### Best practice use of corticosteroids in rheumatoid arthritis

Since the 50s oral glucocorticoids including prednisone are used in the management of rheumatoid arthritis due to their efficacy and the limited availability of the other treatments in the past. Thereafter numerous studies confirmed the usefulness of prednisone in controlling clinical inflammatory manifestations and the progression of radiographic damage. Sixty years later the position of prednisone in the treatment strategy of rheumatoid arthritis is still controversial, considering the presence of numerous side effects and the availability of other effective treatments. If prednisone can be reasonably used in some situations either as bridging therapy in combination with other treatments or in case of flare, its long-term use should be avoided.

**Tableau 1. Résultats d'études randomisées contrôlées concernant les traitements de fond avec ou sans prednisone chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde (PR) évoluant depuis < 2 ans**  
(Adapté de Gorter et coll.<sup>21</sup>).

Etudes	Traitements	Résultats	
		Clinique	Progression radiologique
<b>Combinaison de traitements ± prednisone</b>			
<b>COBRA</b> 1997	• SSZ, MTX + prednisone (60 mg), diminuée à 7,5 mg à 6 semaines, prises durant 7 mois au total versus SSZ seule	Amélioration plus rapide selon la réponse ACR 20 et 50 à 7 mois	↓ à 7, 14 et 20 mois
<b>BeSt</b> 2005	4 groupes de traitement: 1: monothérapie séquentielle (changement de DMARD en fonction de la réponse) 2: step-up (ajout d'un autre DMARD) 3: COBRA (schéma ci-dessus) 4: MTX + anti-TNF	Réponse similaire entre les groupes 3 et 4: • Amélioration de la rapidité et importance de la réponse (DAS, ACR 20) • Amélioration de la fonction (score HAQ à 3 et 12 mois)	↓ à 1 an
<b>Monothérapie ± prednisone</b>			
<b>Woseract</b> 2004	SSZ ± prednisone 7 mg	Pas de différence dans la réponse ACR 20 à 1 et 2 ans	Pas de différence à 1 et 2 ans
<b>BARFOT</b> 2005	MTX ou SSZ ± prednisone 7,5 mg	• Amélioration de la rapidité et importance de la réponse • DAS dès 3 mois et jusqu'à 2 ans, rémission à 2 ans • HAQ dès 3 mois et jusqu'à 2 ans	↓ à 2 ans
<b>Very low dose</b> 2005	Sels d'or ou MTX ± prednisone 5 mg	Amélioration de la réponse (ACR) et ↑ du taux de rémission à 2 ans	↓ à 2 ans
<p>MTX: méthotrexate; SSZ: sulfasalazine; HCQ: hydroxychloroquine; DAS: Disease Activity Score: score d'activité de la PR selon le nombre d'articulations douloureuses ou tuméfiées; DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug; HAQ: Health Assessment Questionnaire: score évaluant l'état fonctionnel dans 8 domaines des activités de la vie quotidienne; ACR: American College of Rheumatology; 20 ou 50: score évaluant la réponse au traitement (au moins 20 ou 50% d'amélioration de certains critères comme le compte d'articulations douloureuses et tuméfiées, l'appréciation globale de sa maladie par le patient, les marqueurs biologiques de l'inflammation); SHS: Score radiologique modifié de Sharp/Van der Heijde évaluant l'atteinte érosive de 44 articulations (mains et pieds). Pour l'étude COBRA, la combinaison de traitements a été comparée à la SSZ seule. Les effets bénéfiques de la combinaison ont été attribués à la corticothérapie, l'association MTX et SSZ versus MTX seule n'ayant pas montré de bénéfice supplémentaire dans d'autres études.</p>			

gression des lésions radiologiques (tableau 1). Cet effet protecteur a été confirmé dans une méta-analyse évaluant l'effet de la prednisone à faibles doses ( $\leq 10$  mg/jour) ou à hautes doses rapidement dégressives sur la progression radiologique.<sup>4</sup> Cet effet semble d'ailleurs perdurer plusieurs années (3-5 ans) après le sevrage de la prednisone.<sup>5,6</sup> Plus récemment, l'étude CAMERA II a montré que la rémission (DAS28 < 2,6) a été obtenue plus rapidement (6 vs 9 mois) et que la progression des dégâts radiologiques était plus faible chez les patients sous prednisone. La posologie de méthotrexate (MTX) et le recours à un traitement par anti-TNF alpha (15 vs 41%) étaient également significativement moins importants dans le groupe sous prednisone.<sup>7</sup>

### PREDNISONE À LIBÉRATION IMMÉDIATE VERSUS LIBÉRATION RETARDÉE

La symptomatologie des patients atteints de PR prédomine en général le matin, de manière concomitante au pic de cytokines pro-inflammatoires.<sup>8</sup> Une étude a comparé la prise de la prednisone à 7h30 ou à 2h00 du matin et a pu montrer une amélioration marquée de plusieurs variables cliniques et une diminution des taux sériques d'interleukine (IL)-6 lors de la prise nocturne du traitement.<sup>9</sup> Dans ce contexte, une nouvelle molécule dont la libération est retardée

d'envviron 4 heures (*Modified-Release*, MR) a été développée et évaluée dans deux études nommées CAPRA 1 et 2 (Circadian Administration of Prednisone in Rheumatoid Arthritis).<sup>10,11</sup> La première étude a comparé l'efficacité de la prednisone traditionnelle (*Immediate-Release*, IR) administrée le matin, versus la prednisone MR administrée le soir à 22h00. A trois mois, le groupe MR bénéficiait d'une diminution significative de 33% de la durée de la raideur matinale, sans amélioration des autres variables cliniques (les douleurs, par exemple). L'autre étude montrait un effet plus marquée de la prednisone MR face à un placebo.

Le moment d'administration de la prednisone peut donc influencer son efficacité. La prednisone MR paraît bénéfique principalement chez des patients avec raideur matinale marquée, mais n'a pas été comparée au traitement de prednisone standard (IR), pris le soir. A noter que le prix est environ dix fois plus élevé que celui de la prednisone standard.

### EFFETS SECONDAIRES

L'évaluation des effets secondaires (ES) attribuables à la prednisone chez des patients atteints de PR n'est pas simple. Tout d'abord, la plupart des études incluses dans les méta-analyses (cf. ci-après) ont été dessinées pour évaluer les bénéfices de la corticothérapie et rarement leurs



ES. La durée de suivi de ces études était également trop courte pour mettre en évidence de manière significative certains effets secondaires, sous-estimant par conséquent les risques de la prednisone. Une autre source de biais provient du fait que la prednisone pourrait être utilisée de manière plus systématique chez des patients avec une PR active et sévère, chez lesquels certains risques (infection, comorbidités cardiovasculaires (CV), ostéoporose) sont intrinsèquement plus élevés. Il ressort néanmoins que la fréquence et la sévérité des ES sont dépendantes de la dose. Ceux-ci sont, au moins en partie, prévisibles ou traitables et des recommandations concernant le monitoring des patients sous faibles doses (<7,5 mg)<sup>12</sup> et plus hautes doses<sup>13</sup> sont disponibles. Plusieurs méta-analyses publiées ces dernières années ont évalué les ES de la prednisone à petites doses.

Une méta-analyse incluant 28 études (environ 2400 patients) a répertorié les ES lors d'un traitement de prednisone d'une durée  $\geq 1$  mois chez des patients avec une maladie inflammatoire chronique (PR, maladies inflammatoires intestinales, *Polymyalgia rheumatica*). Concernant la PR, la dose moyenne de prednisone était de 7,5 mg et le suivi de >6 mois pour la majorité des patients. Le risque était de 43/100 patients-année (p-a) avec une prédominance d'ES psychologiques (31%), dermatologiques, cardiovasculaires et gastro-intestinaux.<sup>14</sup> Une deuxième méta-analyse a analysé la toxicité d'un traitement de prednisone d'une durée de plus d'un an chez des patients atteints de PR, en répertoriant le nombre de patients sortis de l'étude en raison d'ES. La durée moyenne du suivi dans les six études était de deux ans et la dose moyenne de prednisone de 6,5 mg/jour ( $\pm 2$  mg). Les résultats n'ont pas mis en évidence d'augmentation d'ES ou d'ES sévères. Le ratio bénéfice/risque d'un traitement de prednisone (rapport NNT/NNH) est de 0,25.<sup>15</sup> Enfin, dans l'étude CAMERA II discutée plus haut, les ES étaient également similaires chez les patients sous prednisone ou placebo, excepté une prise pondérale de 1,5 kg dans le groupe prednisone et une diminution de la survenue de nausées et perturbation des tests hépatiques, possiblement en raison d'une diminution d'utilisation d'autres traitements (dose de MTX, AINS). Malgré ces données rassurantes, de nombreuses autres études mettent en avant les effets secondaires, notamment infectieux, osseux et cardiovasculaires, même à des doses considérées comme faibles.

## INFECTIONS

Une étude prospective évaluant l'incidence d'infections sévères (conduisant à une hospitalisation), dans une cohorte de patients avec PR avant l'ère des traitements de fond biologiques, a montré, après analyse multicentrique, une augmentation du risque en présence d'une corticothérapie (RR: 2,2; IC 95%: 1,5-3,4), de facteurs rhumatoïdes (RR: 2; IC 95%: 1,3-3) et d'un tabagisme actif (RR: 1,6; IC 95%: 1-2,5). L'accumulation des trois facteurs multiplie le risque relatif par 7,4 (IC 95%: 3,3-16,8).<sup>16</sup>

Une autre étude a évalué de manière prospective le risque d'hospitalisation pour une pneumonie chez des patients atteints de PR. Après ajustement pour d'autres facteurs con-

fondants potentiels, l'utilisation de la prednisone augmentait le risque d'hospitalisation pour pneumonie de 70%, et ce de manière dose-dépendante (tableau 2).<sup>17</sup>

## OSTÉOPOROSE

L'ostéoporose et le risque fracturaire sont des conséquences bien établies d'une corticothérapie au long cours. Une étude épidémiologique anglaise, rétrospective, a évalué le risque fracturaire chez 245 000 patients sous prednisone par voie systémique selon trois catégories de dose. Cette étude montre une augmentation de l'incidence des fractures non vertébrales (RR: 1,33; IC 95%: 1,29-1,38) et vertébrales (RR: 2,6; IC 95%: 2,31-2,92) chez les patients sous prednisone. L'augmentation du risque était corrélée à la dose de prednisone reçue, mais le risque existait même à des doses faibles (<2,5 mg/jour) pour les fractures vertébrales (RR: 1,55; IC 95%: 1,2-2,01).<sup>18</sup>

## RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Une étude a examiné l'effet des glucocorticoïdes sur la survenue d'événements cardiovasculaires (outcome composite: hospitalisation pour infarctus, angor, angioplastie, AIT-AVC, IC et décès d'origine CV) dans une cohorte de 70 000 patients. Après ajustement pour les facteurs de risque CV classiques, le risque était plus élevé chez les patients sous prednisone à une dose >7,5 mg (RR: 3; IC 95%: 2,51-3,8). Le nombre d'événements CV était corrélé à la dose de prednisone, et l'utilisation continue (<6 mois entre les prescriptions) était un facteur de risque plus marqué que l'utilisation intermittente (>6 mois entre les prescriptions) avec un RR: 2,3 (IC 95%: 1,29-4,15).<sup>19</sup> Une autre étude s'est intéressée à l'incidence des événements CV (outcome composite: infarctus, AVC, AIT, mortalité) dans une large cohorte de patients atteints d'une PR, aux Etats-Unis, et si celle-ci variait selon le traitement de fond utilisé. La corticothéra-

**Tableau 2. Risque d'hospitalisation pour une pneumonie sur 3,5 ans chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde (PR) en fonction du traitement**

(Adapté de Wolfe et coll.<sup>17</sup>).

Variabiles	Hazard ratio	P	IC 95%
Prednisone, toutes doses	1,7	<0,001	1,5-2,1
Pas de prednisone	1,0		
Prednisone $\leq 5$ mg/jour	1,4	<0,001	1,1-1,6
Prednisone 5-10 mg/jour	2,1	<0,001	1,7-2,7
Prednisone > 10 mg/jour	2,3	<0,001	1,6-3,2
Méthotrexate	1,0	0,884	0,8-1,2
Hydroxychloroquine	0,9	0,331	0,7-1,1
Léflunomide	1,3	0,036	1,0-1,5
Sulfasalazine	0,7	0,053	0,4-1,0
Infliximab	1,2	0,182	0,9-1,4
Etanercept	0,8	0,051	0,6-1,0
Adalimumab	1,1	0,816	0,6-1,8



**Tableau 3. Risque d'événements cardiovasculaires (CV) chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde (PR) en fonction du traitement**

(Adapté de Greenberg et coll.<sup>20</sup>). Médiane de suivi: 23 mois. DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug.

Traitements	HR	IC 95%
Anti-TNF alpha	0,39	0,19-0,82
Méthotrexate	0,94	0,49-1,8
Autres DMARD non biologiques	Référence	-
Pas de prednisone	Référence	-
Prednisone < 7,5 mg/jour	1,78	1,06-2,96
Prednisone ≥ 7,5 mg/jour	2,62	1,29-5,31

pie, même à dose < 7,5 mg, était associée de manière plus marquée aux événements CV, avec un effet dose-dépendant (tableau 3).<sup>20</sup>

**UTILISATION DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE: RECOMMANDATIONS**

Le principal atout de la prednisone est son effet rapide sur la symptomatologie. Dans ce contexte, la plupart des auteurs s'accordent pour dire qu'un traitement de prednisone s'avère très utile lors d'une poussée inflammatoire ou en attendant que les autres traitements initiés soient efficaces (*Bridging therapy*) (niveau d'évidence 1b).<sup>21</sup> Les recommandations de l'EULAR (European League Against Rheumatism) mentionnent que la prednisone peut être utilisée au début du traitement et sur la durée la plus courte possible. La prednisone n'est donc pas recommandée comme traitement au long cours.<sup>22</sup>

Malgré ces recommandations, d'autres experts considèrent toujours son utilisation au long cours, à faible dose, comme une alternative intéressante.<sup>23</sup> Certains auteurs proposent de débiter un traitement de prednisone associé au traitement de MTX pour une période de six mois à un

an à 5 mg/jour, avant de commencer un sevrage lent (1 mg/2-4 semaines).<sup>24</sup> Il existe donc une controverse, probablement en partie soutenue par le coût des traitements biologiques, dont l'accessibilité n'est pas forcément facile dans certains pays. Il existe également toujours une différence entre les recommandations et l'utilisation réelle de la prednisone, comme en atteste la forte prévalence de patients atteints de PR sous prednisone. Malgré ces divergences d'opinion, de nombreux éléments montrent que la prednisone est associée à des effets secondaires. Par ailleurs, le sevrage peut être difficile lors d'une utilisation prolongée. Par conséquent, il semble rationnel, comme le proposent les recommandations de l'EULAR, de favoriser une meilleure utilisation de traitements de fond et de limiter la durée de prescription et le dosage de prednisone. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**Implications pratiques**

- La prednisone a démontré non seulement un effet clinique mais également un effet sur la progression des lésions radiologiques, en association avec un ou plusieurs traitements de fond
- Le risque d'effets secondaires lié à un traitement de prednisone est dépendant du dosage mais existe même à des doses considérées comme faibles, notamment sur l'os, les événements cardiovasculaires et la prédisposition aux infections
- Le recours à un traitement de prednisone par voie systémique est justifié comme relais en attendant l'effet du traitement de fond (*Bridging therapy*) ou en cas de poussée inflammatoire, mais le sevrage et le suivi des effets secondaires sont à considérer régulièrement et rapidement

**Bibliographie**

1 Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408-17.

2 Caplan L, Wolfe F, Russell AS, Michaud K. Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: Prevalence, predictors, correlates, and outcomes. *J Rheumatol* 2007;34:696-705.

3 van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508-19.

4 Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006356.

5 Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum* 2006;54:1422-8.

6 Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: Long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.

7 Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:329-39.

8 Caporali R, Todoerti M, Sakellariou G, Montecucco C. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2013;73:31-43.

9 Arvidson NG, Gudbjornsson B, Larsson A, Hallgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:27-31.

10 Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:205-14.

11 Buttgerit F, Mehta D, Kirwan J, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis* 2013;72:204-10.

12 van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1913-9.

13 \* Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoids in inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1905-13.

14 Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1833-8.

15 Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:807-11.

16 Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:308-12.

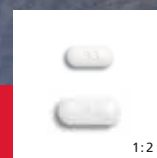
17 Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for



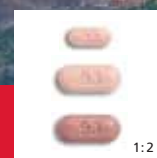
# Irbésartan-Mepha® / Irbésartan-HCT-Mepha®

## Tout vient à point à qui sait attendre

admis par les caisses maladie



Irbésartan-Mepha®  
Comprimés filmés  
150 mg, 300 mg



Irbésartan-HCT-Mepha®  
Lactab® 150/12.5,  
300/12.5, 300/25

\* Pour pouvoir scanner le «QR-Code» avec le smartphone, vous avez besoin d'une application que vous pouvez télécharger par exemple dans l'App Store sous «Scan» ou sous «QR».

**Irbésartan-Mepha® C:** 1 comprimé filmé contient 150 mg ou 300 mg d'irbésartan. I: Hypertension essentielle, néphropathie chez les patients souffrant d'hypertension et de diabète sucré de type 2. P: Dose initiale et dose d'entretien: 150 mg et jusqu'à au max. 300 mg 1 fois par jour. Néphropathie diabétique: dose d'entretien en cas de néphropathie 300 mg 1 fois par jour. CI: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, patients ayant des antécédents d'angio-œdème héréditaire ou d'œdème angio-neurotique lors d'un traitement par inhibiteurs de l'ECA ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Grossesse/allaitement, insuffisance hépatique sévère, enfants et adolescents. PC: Déplétion du volume intravasculaire, insuffisance hépatique, hypertension rénovasculaire, sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, hyperaldostéronisme primaire, hyperkaliémie, insuffisance rénale et transplantation rénale, insuffisance cardiaque sévère ou maladie rénale, cardiomyopathie ischémique, maladie cardiovasculaire ischémique, nouveau-nés dont les mères ont été traitées par l'irbésartan pendant la grossesse. EI: Céphalées, obnubilation, fatigue, nausées, vomissements. IA: Traitement préalable par de fortes doses de diurétiques, supplément en potassium et diurétiques épargneurs de potassium, glucosides digitaux, certains antiarythmiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)/inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Liste: B. [0913]. Pour des informations complémentaires sur les médicaments consulter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Vous trouverez d'autres informations sur Irbésartan-Mepha® à l'adresse de notre Service Littérature: [medizinschweiz@mepha.ch](mailto:medizinschweiz@mepha.ch)

**Irbésartan-HCT-Mepha® C:** Irbésartan-HCT-Mepha® 150/12.5: Lactab® à 150 mg d'irbésartan et 12.5 mg d'hydrochlorothiazide. Irbésartan-HCT-Mepha® 300/12.5 et 300/25: Lactab® à 300 mg d'irbésartan et 12.5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide. I: Hypertension artérielle essentielle, lorsque l'effet d'une monothérapie reste insuffisant, traitement initial en cas d'hypertension prononcée. P: Tension artérielle insuffisamment contrôlée par l'hydrochlorothiazide et/ou l'irbésartan. Dose initiale selon le degré de sévérité, 1 Lactab® 1 fois par jour au cours ou en dehors des repas. Des doses supérieures à 300 mg d'irbésartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide 1 fois par jour ne sont pas recommandées. Instructions spéciales pour la posologie, voir l'information professionnelle. CI: Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients ou à d'autres dérivés des sulfamides. Patients atteints d'un angio-œdème héréditaire ou chez lesquels un œdème angio-neurotique s'est développé lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA ou par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Anurie, grossesse, insuffisance hépatique et insuffisance rénale sévères, hypokaliémie, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique réfractaires au traitement. PC: Hypotension par déplétion hydrique ou sodée, troubles de la fonction hépatique, hypertension rénovasculaire, insuffisance rénale et transplantation rénale, sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, hyperaldostéronisme primaire, troubles du métabolisme du glucose et des lipides, hyperuricémie, troubles hydro-électrolytiques, test anti-dopage, insuffisance cardiaque sévère ou maladie rénale, cardiomyopathie ischémique, maladie cardiovasculaire ischémique, sympathectomie, réactions d'hypersensibilité, lupus érythémateux disséminé, myopie aiguë et glaucome aigu par fermeture de l'angle, nouveau-nés dont les mères ont été traitées par l'irbésartan pendant la grossesse, allaitement. Enfants et adolescents. EI: Céphalées, vertiges, fatigue, nausées/vomissements, troubles mictionnels, hypokaliémie. IA: Diurétiques, autres antihypertenseurs, traitement antérieur par des diurétiques à dose élevée, lithium, apport en potassium et diurétiques épargneurs de potassium, certains antiarythmiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs sélectifs de la COX-2, alcool, barbituriques, narcotiques, anti-diabétiques (insuline et anti-diabétiques oraux), résines telles que cholestyramine et colestipol, corticostéroïdes, glucocorticoïdes, ACTH, diurétiques kaliurétiques, amphotéricine B, carbénoxolone, pénicilline G, salicylates, glucosides digitaux, sympathomimétiques, myorelaxants, anesthésiques, médicaments contre la goutte, vitamine D, bêta-bloquants, diazoxide, cytostatiques, anticholinergiques, amantadine, méthylidopa, ciclosporine, carbamazépine. Liste: B. [4513]. Pour des informations complémentaires sur les médicaments consulter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Vous trouverez d'autres informations sur Irbésartan-HCT-Mepha® à l'adresse de notre Service Littérature: [medizinschweiz@mepha.ch](mailto:medizinschweiz@mepha.ch)

Mepha Pharma SA, 4010 Bâle, Téléphone 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, [www.mepha.ch](http://www.mepha.ch)



Vous trouverez les données de bioéquivalence et le profil de la préparation sur internet à l'adresse: [www.mepha.ch](http://www.mepha.ch), Professionnels, Qualidoc ou via QR-Code.\*

Les médicaments à l'arc-en-ciel

mepha





rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: Associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:628-34.

**18** Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.

**19** Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764-70.

**20** Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al. Tumour

necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:576-82.

**21** **\*\*** Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1010-4.

**22** **\*** Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying

antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.

**23** Jacobs JW. Lessons for the use of non-biologic anchor treatments for rheumatoid arthritis in the era of biologic therapies. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51 (Suppl. 4):iv27-33.

**24** Davis JM, Matteson EL. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 2012;87:659-73.

**\*** **à lire**

**\*\*** **à lire absolument**