

# MEDI-554-SPHERE

## L'HEBDO DU GÉNÉRALISTE

INSUFFISANCE RÉNALE

**Nouvelles recommandations  
concernant la metformine**

ACTUALITÉS

SOCIO-PROFESSIONNELLES

**Patients en MR(S)  
Quand la commodité prime  
sur le respect**

FUN, LA SCIENCE!

**Maigrir...  
avec un ballon?**

DOSSIER  
PNEUMO

**POLLUTION  
ATMOSPHÉRIQUE  
ET SANTÉ  
RESPIRATOIRE**

 trinomia

acide acétylsalicylique

atorvastatine

ramipril

[www.medi-sphere.be](http://www.medi-sphere.be)

THERABEL 

**Imodium 2 mg gélules - Imodium Instant 2 mg comprimés orodispersibles** COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Imodium gélules : Une gélule contient 2 mg de chlorhydrate de lopéramide. Excipients à effet notoire : chaque gélule contient 127 mg de lactose monohydraté. Imodium Instant comprimés orodispersibles Un comprimé orodispersible contient 2 mg de chlorhydrate de lopéramide. Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 0,75 mg d'aspartame [E951], ce qui équivaut à 0,42 mg de phénylalanine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. FORME PHARMACÉUTIQUE Gélule : poudre blanc dans une capsule verte/gris foncé. Comprimé orodispersible : Comprimé lyophilisé, circulaire, de couleur blanc à blanc cassé. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES - Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë. - Traitement symptomatique de la diarrhée chronique d'étiologie diverse. - Imodium peut être recommandé en cas de diarrhée du voyageur (la « turista »). Dans cette indication, un traitement de 2 jours doit suffire. Toutefois, en cas de fièvre ou de sang dans les selles, il est préférable de retarder l'utilisation du médicament jusqu'à ce que le germe causal soit identifié. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Imodium n'est pas un traitement initial en cas de diarrhée grave allant de pair avec une perte de liquide et d'électrolytes. En particulier chez les nourrissons et les enfants, il est préférable de compenser cette perte par voie parentérale ou orale. Adultes et enfants de plus de 6 ans (gélules, capsules molles, solution buvable, comprimés orodispersibles) : Comprimés orodispersibles Les comprimés orodispersibles Imodium Instant sont des comprimés à dissolution rapide qui fondent en quelques secondes sur la langue et sont avalés avec la salive. Ils peuvent être avalés sans prise de liquide. Gélules : les gélules doivent être avalées avec un liquide. Diarrhée aiguë : la dose initiale est de 2 gélules/capsules molles, 2 comprimés orodispersibles ou 4 godets pour les adultes (4 mg), et de 1 gélule/capsule molle, 1 comprimé orodispersible ou 2 godets pour les enfants (2 mg). Ensuite, continuer à prendre 1 gélule/capsule molle, 1 comprimé orodispersible ou 2 godets (2 mg) après chaque selle non moulée. Diarrhée chronique et incontinence anale : la dose initiale est de 2 gélules/capsules molles, 2 comprimés orodispersibles ou 4 godets par jour pour les adultes (4 mg), et de 1 gélule/capsule molle, 1 comprimé orodispersible ou 2 godets (2 mg). La dose est adaptée jusqu'à obtenir quotidiennement 1 à 2 selles moulées, ce qui est généralement possible avec une dose d'entretien de 1 à 6 gélules/capsules molles, 1 à 6 comprimés orodispersibles ou 2 à 12 godets par jour (2 mg-12 mg). Tant pour la diarrhée aiguë que chronique, la dose totale chez les adultes ne peut pas dépasser 8 gélules/capsules molles, 8 comprimés orodispersibles ou 16 godets par jour (16 mg). Chez les enfants, la dose maximale est de 3 gélules/capsules molles, 3 comprimés orodispersibles ou 6 godets par 20 kg de poids corporel (0,3 mg/kg/jour). Il faut cependant veiller à ne jamais dépasser 8 gélules/capsules molles, 8 comprimés orodispersibles ou 16 godets par jour. Enfants de moins de 2 ans : Imodium ne peut pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans. Enfants de moins de 12 ans : Il existe peu de données disponibles concernant l'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8. Sujets âgés Aucune adaptation de la dose n'est exigée chez les personnes âgées. Insuffisance rénale Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Insuffisance hépatique Bien qu'on ne dispose pas de données pharmacocinétiques relatives aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique, Imodium doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la diminution du métabolisme de premier passage [voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi]. CONTRE-INDICATIONS Imodium ne peut pas être administré : en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ; - chez les enfants de moins de 2 ans ;

l'expérience acquise après la commercialisation. Les catégories de fréquence utilisent la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100); rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000); et très rare (< 1/10.000). Population pédiatrique La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée auprès de 607 patients âgés de 10 jours à 13 ans qui ont participé à 13 essais cliniques contrôlés ou non contrôlés lors desquels le chlorhydrate de lopéramide a été utilisé pour le traitement de la diarrhée aiguë. En général, le profil d'effets indésirables dans cette population de patients était comparable à celui qui a été constaté dans des essais cliniques avec du chlorhydrate de lopéramide chez des adultes et des enfants à partir de 12 ans. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles [www.afmps.be; adversedrugreactions@agg-afmps.be] ou à la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Johnson & Johnson Consumer NV/SA Antwerpseweg 15-17, B-2340 Beerse NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Gélules : BE 001215. Comprimés orodispersibles :

Emballage	Prix public
Compr. Orodisp. 20 pcs.	10,79 €
Compr. Orodisp. 60 pcs.	19,63 €

: BE 181422. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 09/2016. Tableau 1: Effets indésirables Classes de systèmes d'organes - Indication. Affections du système immunitaire: Réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (y compris choc anaphylactique)<sup>a</sup>, réaction anaphylactoïde: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Affections du système nerveux: Céphalée: Diarrhée aiguë (N=2755): Fréquent. Diarrhée chronique (N=321): Peu fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Fréquent. Etourdissement: Diarrhée aiguë (N=2755): Peu fréquent. Diarrhée chronique (N=321): Fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Fréquent. Somnolence: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Peu fréquent. Perte de conscience<sup>a</sup>, stupeur<sup>a</sup>, diminution du niveau de conscience<sup>a</sup>, hypertonie<sup>a</sup>, troubles de la coordination<sup>a</sup>: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Affections oculaires: Myosis: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Affections gastro-intestinales: Constipation, nausée, flatulence: Diarrhée aiguë (N=2755): Fréquent. Diarrhée chronique (N=321): Fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Fréquent. Douleur abdominale, gêne abdominale, bouche sèche: Diarrhée aiguë (N=2755): Peu fréquent. Diarrhée chronique (N=321): Peu fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Peu fréquent. Douleur épigastrique, vomissements: Diarrhée aiguë (N=2755): Peu fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Peu fréquent. Dyspepsie: Diarrhée chronique (N=321): Peu fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Peu fréquent. Iléus<sup>a</sup> (y compris iléus paralytique), mégacolon (y compris mégacolon toxique<sup>a</sup>), glossodymie<sup>a</sup>: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Gonflement abdominal: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Éruption cutanée: Diarrhée aiguë (N=2755): Peu fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Peu fréquent. Éruption bulleuse<sup>a</sup> (y compris syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell et érythème polymorphe), angio-œdème<sup>a</sup>, urticaire<sup>a</sup>, démangeaisons: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Affections du rein et des voies urinaires: Rétention urinaire: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fatigue: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. <sup>a</sup> L'inclusion de ce terme repose sur des expériences acquises après la commercialisation avec du chlorhydrate de lopéramide. Vu que le processus de détermination des effets indésirables signalés pendant l'expérience acquise après la commercialisation n'a révélé aucune différence entre les indications chroniques et aiguës ou entre les adultes et les enfants, la fréquence est estimée à partir de tous les essais cliniques combinés avec du chlorhydrate de lopéramide, y compris des essais menés chez des enfants ≤ 12 ans (N=3683). <sup>b</sup> Voir rubrique 4.4 Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles [www.afmps.be; adversedrugreactions@agg-afmps.be] ou à la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Johnson & Johnson Consumer NV/SA, Antwerpseweg 15-17, B-2340 Beerse, NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ, BE294366 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE, 07/2016.

# POURQUOI CHAQUE PHARMACIE DE VOYAGE DEVRAIT CONTENIR IMODIUM® INSTANT



**En toute sécurité, pour vous et votre patient**

Le lopéramide reste avec la rehydratation orale, le 1<sup>er</sup> choix dans toutes les directives<sup>1</sup>

Une nouvelle étude apporte des preuves supplémentaires que le lopéramide n'enferme pas les bactéries<sup>2</sup>

Lorsque la posologie est correcte, le lopéramide ne provoque pas de constipation<sup>2</sup> (min. 1h avant de prendre une nouvelle dose)<sup>3</sup>

Le lopéramide normalise la fonction intestinale : il agit de manière antisécrétoire et normalise le transit<sup>4</sup>

**Premier choix pour la pharmacie de voyage**

- ✓ Peut soulager la diarrhée en 1 heure<sup>5</sup>
- ✓ A prendre sans eau
- ✓ Fond instantanément sur la langue



1. Institut Tropical de Médecine – La diarrhée du voyageur 2017; World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2012; Vidal Recommandations – Caulin et al. 2014; 2. Kantele et al. 2016; 3. Leemans 2013; 4. Leemans 2013; Stephen et al. 1987; 5. Amery et al. 1975

**Imodium® Instant**

Stevens Johnson, syndrome de Lyell et érythème polymorphe), angio-œdème<sup>a</sup>, urticaire<sup>a</sup>, démangeaisons: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Affections du rein et des voies urinaires: Rétention urinaire: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fatigue: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. <sup>a</sup> L'inclusion de ce terme repose sur des expériences acquises après la commercialisation avec du chlorhydrate de lopéramide. Vu que le processus de détermination des effets indésirables signalés pendant l'expérience acquise après la commercialisation n'a révélé aucune différence entre les indications chroniques et aiguës ou entre les adultes et les enfants, la fréquence est estimée à partir de tous les essais cliniques combinés avec du chlorhydrate de lopéramide, y compris des essais menés chez des enfants ≤ 12 ans (N=3683). <sup>b</sup> Voir rubrique 4.4 Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles [www.afmps.be; adversedrugreactions@agg-afmps.be] ou à la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Johnson & Johnson Consumer NV/SA, Antwerpseweg 15-17, B-2340 Beerse, NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ, BE294366 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE, 07/2016.

- Imodium Instant comprimés orodispersibles, capsules molles et gélules ne conviennent pas aux enfants de moins de 6 ans. - Imodium ne peut pas être utilisé comme traitement primaire : • chez les patients atteints de dysenterie aiguë caractérisée par la présence de sang dans les selles et par une forte fièvre ; • chez les patients présentant une forme aiguë de colite ulcéreuse ; • chez les patients atteints d'une entérocolite bactérienne provoquée par des organismes invasifs, y compris Salmonella, Shigella et Campylobacter ; • chez les patients souffrant de colite pseudomembraneuse liée à l'administration d'antibiotiques à large spectre. En règle générale, Imodium ne peut pas être utilisé lorsqu'une inhibition du péristaltisme intestinal doit être évitée. Ceci en raison du danger possible de complications significatives telles qu'un iléus, un mégacolon et un mégacolon toxique. L'utilisation d'Imodium doit être immédiatement arrêtée en cas de constipation, de distension abdominale ou de signes d'iléus. EFFETS INDÉSIRABLES Adultes et enfants à partir de 12 ans La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée auprès de 3 076 adultes et enfants à partir de 12 ans qui ont participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés, lors desquels le chlorhydrate de lopéramide a été utilisé pour le traitement de la diarrhée. 26 essais portaient sur la diarrhée aiguë (N=2755) et 5 essais sur la diarrhée chronique (N=321). Les effets indésirables les plus souvent signalés (avec une incidence ≥ 1%) dans des essais cliniques avec le chlorhydrate de lopéramide en cas de diarrhée aiguë étaient : constipation (2,7%), flatulence (1,7%), céphalées (1,2%) et nausées (1,1%). Dans des essais cliniques sur la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus souvent signalés (avec une incidence ≥ 1%) étaient : flatulence (2,8%), constipation (2,2%), nausée (1,2%) et étourdissement (1,2%). Le tableau 1 montre les effets indésirables signalés lors de l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide pendant les essais cliniques (en cas de diarrhée aiguë ou chronique ou pour les deux) ou pendant

**MEDI-SPHERE**

est une publication  
réservée aux généralistes  
et gastro-entérologues.

**HEBDOMADAIRE**  
35 numéros/an  
Tirage: 13.500 exemplaires

**DIRECTEUR DE PUBLICATION:**  
Vincent Leclercq

**RÉDACTRICE EN CHEF:**  
Johanne Mathy  
j.mathy@medi-sphere.be

**RÉDACTION:**  
Claude Leroy  
Jean-Yves Hindlet  
Michèle Langendries  
Philippe Mauclet  
Filip Ceulemans  
Pascal Selleslagh  
Michel Verlinden

**ASSISTANTE DE RÉDACTION:**  
Esther De Groot  
redac@rmnet.be

**SALES MANAGER:**  
Catherine Motte  
sales@rmnet.be

**PRODUCTION:**  
Witold de Campo  
Pierre-Yves Derkenne  
Sandrine Virlée

**MEDICAL DIRECTOR:**  
Dominique-Jean Bouilliez

**EDITEUR RESPONSABLE:**  
Vincent Leclercq

**ABONNEMENT ANNUEL:**  
€375 (Belgique)

**WEB:**  
www.medi-sphere.be

Tous droits réservés, y compris  
la traduction, même partiellement.  
Paraît également en néerlandais.

**COPYRIGHT**  
PromoHealth asbl  
12, avenue Marie-Antoinette  
1410 Waterloo



**UPP**  
Membre de l'Union  
des Editeurs de  
la Presse Périodique

L'éditeur ne pourra être tenu pour  
responsable du contenu des articles  
signés, qui engagent la responsabilité  
de leurs auteurs. En raison de l'évolution  
rapide de la science médicale,  
l'éditeur recommande une vérification  
extérieure des attitudes diagnostiques  
ou thérapeutiques recommandées. Le  
contenu des lectures rapides n'engage  
pas la responsabilité des auteurs.

# 50 ANS D'IgE, LA PLUS GRANDE DÉCOUVERTE DE L'ALLERGIE! MAIS TANT D'INCONNUES PERSISTENT...

**2017** marque le 50<sup>e</sup> anniversaire de la découverte des IgE. Pierre angulaire du diagnostic de l'allergie, l'immunoglobuline E, 5<sup>e</sup> classe des immunoglobulines, intervient comme acteur de la réaction allergique. Et cette découverte a conduit très rapidement, grâce à la production d'anticorps anti-IgE marqués à l'iode radioactif, au dosage sanguin des IgE totales et spécifiques comme marqueur biologique et comme cible des traitements antiallergiques.

Les IgE correspondent à une classe d'anticorps uniquement retrouvés chez les mammifères. Protéines du système immunitaire, elles ont été découvertes conjointement par deux équipes: l'une était suédoise, dirigée par Johansson à Uppsala, l'autre japonaise, dirigée par Ishizaka, aujourd'hui basé à Denver.

Les IgE sont associées aux maladies atopiques: rhinites allergiques, asthme, dermatites atopiques. Elles sont également impliquées dans les mécanismes de défense immunitaire face aux infections parasitaires.

Les patients atopiques ont un taux élevé d'IgE totales, et éventuellement d'IgE spécifiques pour les allergènes auxquels ils sont sensibilisés, grâce à l'activation de lymphocytes T et B. Cette phase (dite initiatrice) de sensibilisation est cliniquement silencieuse. Lors de contacts répétés avec le même allergène (phase effectrice), les IgE vont être produites en grande quantité par les lymphocytes B. Les IgE se fixent alors sur les granulocytes basophiles, éosinophiles et les mastocytes, entraînant des réactions inflammatoires. Cette cascade de réactions inflammatoires va libérer dans le sang de l'histamine et d'autres médiateurs de la réaction allergique, en particulier les leucotriènes et les prostaglandines.

Cette phase n'est plus cliniquement silencieuse. Elle peut conduire à un choc anaphylactique. Les conséquences de l'allergie sont la vasodilatation (responsable des œdèmes), la bronchoconstriction et la production de mucus, dues à la stimulation des récepteurs H1 à l'histamine (les autres médiateurs, leucotriènes et prostaglandines, produisent les mêmes effets, plus tardivement, mais prolongés et plus intenses).

Depuis 5 décennies, des tests sanguins d'allergie innovants ont été développés et fabriqués grâce à la découverte des IgE. Bien que familière, l'IgE associée aux déficits immunitaires a encore beaucoup à nous dire, en dehors de l'allergie.

La découverte des IgE a conduit à l'identification des cellules exprimant le récepteur à haute affinité pour les IgE, les mastocytes et les basophiles, dont l'activation conduit à la dégranulation et à la libération de médiateurs préformés et de cytokines responsables de la réaction allergique. Lorsque l'on a localisé le site de liaison sur l'IgE (partie c3 de la chaîne lourde Fc) à son récepteur sur les cellules cibles, des anticorps spécifiques dirigés contre ce site ont pu être produits, ce qui a constitué la naissance d'un nouveau traitement de l'asthme sévère. L'introduction de ce traitement en 2003 a rendu le dosage des IgE totales indispensable pour l'introduction et la détermination de la posologie du médicament. Le dosage des IgE spécifiques d'une source allergénique (acariens, pollens, aliments, venins,...), intitulé initialement Radio Allergosorbent Test (RAST), a permis la détection d'une centaine de protéines allergéniques couplées individuellement à des disques de cellulose (*singleplex*). Cette technique permet d'affirmer une sensibilisation vis-à-vis de protéines issues de sources allergéniques, mais n'est pas suffisante pour poser le diagnostic positif d'une allergie. Différents facteurs peuvent intervenir pour que cette sensibilisation se traduise en une réaction clinique. Parmi ces facteurs, certains sont liés aux IgE: à leur concentration, à leur avidité, au pourcentage relatif par rapport à la concentration d'IgE totales.

Au cours des années, les dosages d'IgE spécifiques ont bénéficié de développements technologiques: utilisation de marqueurs non isotopiques, standards internationaux pour la calibration, avancées électroniques et robotiques permettant d'obtenir des analyseurs automatiques et, plus récemment, obtention de molécules allergéniques purifiées et recombinantes. La technique de microarray (biopuce à allergènes) a été introduite dès 2002: elle permet, avec un volume restreint de 200 microlitres de sérum, la détection d'IgE dirigées vis-à-vis de plus d'une centaine de molécules d'allergènes. La technique ISAC (*Immuno solid Phase Allergen Chip*) contient 112 molécules allergéniques fixées sur un support solide et est disponible commercialement. Une version utilisée en recherche (*MeDALL – Mechanism of the Development of ALLergy*) dispose de 170 molécules allergéniques.

Enfin, l'efficacité reconnue des anti-IgE dans certaines situations cliniques où il n'y a pas d'anticorps dirigés contre le récepteur IgE des cellules cibles pose des questions non encore résolues. Une explication proposée par certains auteurs serait une augmentation du seuil de dégranulation des mastocytes, quel que soit le stimulus, suite au traitement par anti-IgE. De nouvelles recherches s'orientent dans le futur vers la production de molécules anti-IgE plus puissantes, dont l'utilité pourrait s'étendre à d'autres pathologies, notamment le pemphigus.

**Dr Dominique-Jean Bouilliez**

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Clopidogrel Mylan 75 mg, comprimé pelliculé **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme de chlorhydrate). **Excipient à effet notable** : Chaque comprimé pelliculé contient 13 mg d'huile de ricin hydrogénée. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés de couleur rose, ronds et biconvexes. **DONNÉES CLINIQUES** Indications thérapeutiques: **Prévention des événements athérothrombotiques.** Le clopidogrel est indiqué: •Chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie. •Chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu: - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicyclique (AAS). - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicamenteusement et éligibles à un traitement thrombolytique. **Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire.** Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un anti-vitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie •Chez l'adulte et chez le sujet âgé. 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne. •Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu: - Syndrome coronaire

patients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine. **Dans COMMIT:** le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes. **Dans ACTIVE-A,** le taux de saignements majeurs a été supérieur dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS (6,7% versus 4,3%). Les saignements majeurs étaient essentiellement d'origine extracranienne dans les 2 groupes (5,3% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 3,5% dans le groupe placebo + AAS), principalement d'origine gastro-intestinale (3,5% vs 1,8%). Il y a eu plus de saignements intracrâniens dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (respectivement 1,4% versus 0,8%). Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes, ni sur les hémorragies à issue fatale (1,1% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 0,7% dans le groupe placebo + AAS), ni sur les AVC hémorragiques (respectivement 0,8% versus 0,6%). Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques, soit spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante: fréquent (≥1/100 à <1/10); peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100); rare (≥1/10 000 à <1/1 000); très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés

Clopidogrel Mylan est disponible en :	Prix public	Ticket modérateur	
		Omnio	Autre
75 mg x 30 cpr	€ 8,10	€ 0,75	€ 1,26
75 mg x 90 cpr	€ 15,41	€ 2,26	€ 3,77

suivant un ordre décroissant de gravité. **Système classe-organe Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie. Rare: Neutropénie, y compris neutropénie sévère. Très rare, fréquence indéterminée: Purpura thrombopénique thrombotique (PTT), aplasie médullaire, pancytopenie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie A acquise, granulocytopenie, anémie. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Très rare, fréquence indéterminée: Maladie sérique, réactions anaphylactoides, réactions allergiques croisées entre thiopyridines (telles que ticlopidine, prasugrel). **Affections psychiatriques:** Très rare, fréquence indéterminée: Hallucinations, confusion. **Affections du système nerveux:** Peu fréquent: Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés), céphalée, paresthésie, étourdissement. Très rare, fréquence indéterminée: Troubles du goût. **Affections oculaires:** Peu fréquent: Saignement oculaire (conjonctival, intra-oculaire, rétinien). **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Rare: Vertige. **Affections vasculaires:** Fréquent: Hématome. Très rare, fréquence indéterminée: Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Fréquent: Epistaxis. Très rare, fréquence indéterminée: Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie à éosinophiles. **Affections gastrointestinales:** Fréquent: Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie. Peu fréquent: Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence. Rare: Hémorragie rétro-péritonéale. Très rare, fréquence indéterminée: Hémorragie gastro-intestinale et rétro-péritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquent: Contusion. Peu fréquent: Rash, prurit, saignement cutané (purpura). Très rare, fréquence indéterminée: Eruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan. **Affections des organes de reproduction et du sein:** Rare: Gynécomastie. **Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses:** Très rare, fréquence indéterminée: Saignement musculo-articulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie. **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent: Hématurie. Très rare, fréquence indéterminée: Glomérulonéphrite, élévation de la créatinémie. **Troubles généraux et anomalies liées à l'administration:** Fréquent: Saignement au point d'injection. Très rare, fréquence indéterminée: Fièvre. **Investigations (examens biologiques):** Peu fréquent: Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes. **Information relative au clopidogrel, avec fréquence "indéterminée". Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horty, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@tagg.afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Mylan S.A.S., 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, France. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/09/559/001-016. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 12/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Générique de Plavix®

## Clopidogrel Mylan

Disponible en 75 mg x 30 et x 90 comprimés pelliculés

# Clopidogrel Mylan, le premier clopidogrel remboursé en **B**

- ✓ POUR TOUTES LES INDICATIONS
- ✓ SANS CONTRAINTES ADMINISTRATIVES
- ✓ UN IMPACT POSITIF\*\* POUR VOS PATIENTS ET LA SÉCURITÉ SOCIALE

MAINTENANT  
VOUS SAVEZ QUEL  
CLOPIDOGRÈLE  
PRESCRIRE

**Mylan**

Better Health  
for a Better World

\*\*prix au 01/05/2017, www.inami.be

au cours ou en dehors des repas. **Contre-indications.** •Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. •Insuffisance hépatique sévère. •Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastro-duodénal ou une hémorragie intracrânienne. **Effets indésirables - Résumé du profil de tolérance.** La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 44 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 12 000 ont été traités pendant un an ou plus. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est montrée globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A sont présentés ci après. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés. Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement. **Dans CAPRIE:** chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale de saignements a été de 9,3%. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS. **Dans CURE:** il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel + AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie. Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6% pour le groupe clopidogrel + AAS et de 6,3% pour le groupe placebo + AAS. **Dans CLARITY:** une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS vs le groupe placebo + AAS. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les 2 groupes. Ceci était homogène dans les sous-groupes de Copyright 2017 Mylan Inc. - INFO-PUB-2017-017 - Date of creation/review 04/2017

néralisée (PEAG), angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan. **Affections des organes de reproduction et du sein:** Rare: Gynécomastie. **Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses:** Très rare, fréquence indéterminée: Saignement musculo-articulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie. **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent: Hématurie. Très rare, fréquence indéterminée: Glomérulonéphrite, élévation de la créatinémie. **Troubles généraux et anomalies liées à l'administration:** Fréquent: Saignement au point d'injection. Très rare, fréquence indéterminée: Fièvre. **Investigations (examens biologiques):** Peu fréquent: Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes. **Information relative au clopidogrel, avec fréquence "indéterminée". Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horty, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@tagg.afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Mylan S.A.S., 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, France. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/09/559/001-016. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 12/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

**DENOMINATION DU MEDICAMENT GLUCOPHAGE** 500 mg comprimés pelliculés BE058414 GLUCOPHAGE 850 mg comprimés pelliculés - BE058466 **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un comprimé pelliculé contient 500 mg de chlorhydrate de metformine, correspondant à 390 mg de metformine base. Un comprimé pelliculé contient 850 mg de chlorhydrate de metformine, correspondant à 662,9 mg de metformine base. **Indications thérapeutiques** Traitement du diabète sucré de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Chez les adultes, Glucophage peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline. Chez les enfants de plus de 10 ans et les adolescents, Glucophage peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline. Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

**Posologie** Adultes dont la fonction rénale est normale ( $DFG \geq 90 \text{ mL/min}$ ) En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux. La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine 2 à 3 fois par jour, administré pendant ou après les repas. Après 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, en 3 prises distinctes. Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter la thérapie hypoglycémisante précédente, et de le substituer par la metformine à la posologie indiquée ci-dessus. En association avec l'insuline Metformine et l'insuline peuvent être associés afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. La posologie initiale habituelle de chlorhydrate de metformine est de 500 mg ou de 850 mg 2 à 3 fois par jour, et la posologie de l'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie. Sujet âgé Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de la metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire. **Insuffisance rénale** Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois. GFR mL/min 60-89 Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 ou 3 prises quotidiennes) 3000 mg Autres éléments à prendre en compte Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale. GFR mL/min 45-59/30-44 Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 ou 3 prises quotidiennes) 2000 mg - 1000 mg Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale. GFR mL/min <30 Autres éléments à prendre en compte

La metformine est contre-indiquée. **Population pédiatrique** En monothérapie et en association avec l'insuline Glucophage peut être utilisé chez les enfants de plus de 10 ans et chez les adolescents. La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine 1 fois par jour, administrée pendant ou après les repas. Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises distinctes. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 'List des excipients', voir RCP complet. Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique). Pré-coma diabétique. Insuffisance rénale sévère ( $DFG < 30 \text{ mL/min}$ ). Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc. Maladie

pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (en particulier maladie aiguë ou aggravation d'une maladie chronique) telle que: insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc. Insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme. **EFFETS INDÉSIRABLES** Lors de l'instauration du traitement, les réactions indésirables les plus fréquentes sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales et la perte d'appétit ; dans la plupart des cas, ces réactions disparaissent spontanément. Pour prévenir leur apparition, il est recommandé de prendre la metformine en 2 ou 3 doses quotidiennes et d'augmenter lentement les doses. Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par la metformine. La fréquence est définie de la manière suivante: très fréquent:  $\geq 1/10$ ; fréquent:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; peu fréquent:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; rare:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; très rare:  $< 1/10000$ . Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très rare Acidose lactique. Réduction de l'absorption de la vitamine B12 et diminution de ses taux sériques en cas d'utilisation à long terme de la metformine. Il est recommandé d'envisager

	Prix public
Glucophage 500 mg 60 compr	€ 6,28 ↻
Glucophage 850 gr 100 compr.	€ 7,77 ↻

cette étiologie chez les patients qui présentent une anémie mégalo-blastique. **Affections du système nerveux** Fréquent Perturbation du goût. **Affections gastro-intestinales** Très fréquent Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé de prendre la metformine en 2 ou 3 prises dans la journée, pendant ou après les repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. **Affections hépatobiliaires** Très rare Notifications isolées d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou d'hépatite, disparaissant à l'arrêt de la metformine. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Très rare Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit, urticaire. **Population pédiatrique** Dans les données publiées et postérieures à la mise sur le marché, ainsi que dans les études cliniques contrôlées menées dans une population pédiatrique limitée, âgée de 10 à 16 ans traitée pendant un an, les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes en terme de nature et de sévérité. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be) **Luxembourg**

[fagg-afmps.be](http://www.afmps.be) **Luxembourg** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck s.a. Brusselssesteenweg 288 B-3090 Overijse Tel: 02/ 686.07.11 Fax: 02/687.91.20 E-mail: [info@merck.be](mailto:info@merck.be) **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 02/2017. **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. BEL/GLUP/0417/0003 Approval date 04/2017

**60 ans**  
d'expérience clinique au service d'un avenir meilleur  
**Glucophage**

**MERCK**

3

ÉDITO

**50 ans d'IgE,  
la plus grande découverte de l'allergie!  
Mais tant d'inconnues persistent...**

Dr Dominique-Jean Boulliez

8

ACTUALITÉS SOCIO-PROFESSIONNELLES  
**Indépendants et incapacité de travail**  
Forte tension entre santé et obligations professionnelles

Johanne Mathy

10

MRS

**Des clichés aux témoignages**

Dr Michèle Langendries

11

**Faites donc dans votre pantalon!**

Dr Michèle Langendries



12

ACTUALITÉS MÉDICALES

**Faire de la collation des enfants un repas sain**

Phn Natalie Evrard



15

**Insuffisance rénale**  
Nouvelles recommandations quant à l'utilisation de la metformine

Pr André J. Scheen (CHU de Liège)

DOSSIER **PNEUMO**



20

**Facteurs pronostiques  
du cancer pulmonaire non à petites cellules**

Fanny Gester (Université de Liège), Dr Astrid Paulus, Dr Anne Sibille,  
Dr Jean-Louis Corhay, Pr Bernard Duysinx, Pr Renaud Louis (CHU de Liège)

26

**GOLD 2017:  
évolution majeure? Vraiment?**

D'après l'interview du Pr Eric Marchand  
(Université Catholique de Louvain CHU-UCL-Namur, Site Mont-Godinne)

31

**La pollution atmosphérique et ses effets  
sur la santé respiratoire**

D'après le document de la Société de pneumologie de langue française



12

**FUN, LA SCIENCE!  
Maigrir... avec un ballon?**

Dr Martin Cordemans

38

ŒNO-SPHERE

41

AUTO-SPHERE

# Indépendants et incapacité de travail

## FORTE TENSION ENTRE SANTÉ ET OBLIGATIONS PROFESSIONNELLES

Johanne Mathy

L'Union des classes moyennes (UCM) a sondé l'expérience qu'ont les travailleurs indépendants en matière d'assurance incapacité de travail, eux dont le recours aux indemnités est plus faible que celui des salariés. Les aides actuelles pour les indépendants qui tombent malades ne sont pas idéalement taillées et ils le déplorent, souligne l'enquête.

Des propositions pour optimiser le régime ont donc été soumises aux autorités.

Entre autres pistes, les auteurs songent au MG pour envoyer un signal précoce aux OA.

«**D**octor, je ne "peux" pas, je suis indépendant. Je ferai doucement, mais je ne peux pas arrêter comme ça, ou pas longtemps.» Refrain familial? En toute vraisemblance. D'autant plus que le gros des MG connaissent «de l'intérieur» ce statut qui génère une hantise des pauses forcées. L'UCM et son équivalent flamand Unizo ont tiré d'une récente enquête de leur cru cinq propositions concrètes pour améliorer le système d'incapacité de travail des indépendants, qui ont été transmises à Maggie De Block ainsi qu'à son collègue ministre des Indépendants, Willy Borsus.

Mais commençons par l'étude. Commanditée par le Centre d'expertise de l'incapacité de travail de l'Inami et conduite auprès des membres UCM/Unizo fin 2016, elle se fonde sur les réponses de 1.524 personnes. Elle sonde entre autres la connaissance générale qu'ont les indépendants de la réglementation en matière d'assurance incapacité (ce à quoi ils ont droit, auprès de qui, avec quel impact sur les cotisations sociales ou la pension...). Il ressort clairement que, dans l'ensemble, les intéressés sont peu au courant de leurs droits.

L'enquête se penche aussi sur la perception qu'ils ont de leur santé, la fréquence de leur consultation de professionnels de soins et leur réaction quand ils sont confrontés à la maladie ou à un accident (automédication, consultation, respect de la mise au repos...). Cet angle de recherche a épinglé leur indiscipline assumée face aux arrêts préconisés par le médecin. Seuls 4 petits pourcents déclarent qu'ils se conformeraient le cas échéant à une prescription d'arrêt de travail. Une écrasante majorité disent qu'ils reprendraient avant terme (85%).

### Malade? Moi, jamais!

**Outre que 43% d'indépendants admettent ne souvent respecter qu'en partie une prescription d'arrêt de travail, quels autres ordres de grandeur voit-on émerger de l'enquête?**

Les 2/3 des participants estiment leur santé «bonne». 30% consultent leur MG une fois l'an, 24% deux fois, mais 11% le voient 5 fois ou plus. La médiane s'établit à 3 contacts annuels. La fréquentation des spécialistes est plus basse, avec 55% d'indépendants qui n'en consultent pas du tout sur l'année (médiane: 1).

Plus de la moitié (53%) des répondants estiment n'être jamais ou presque jamais malades. 22% trouvent qu'ils ne sont pas assez souffrants pour consulter et dès lors se soignent «par eux-mêmes». En cas de maladie ou d'accident, 17% avouent ne se soigner que sur le tard, «le plus souvent seulement quand la situation s'est aggravée».

85% des répondants n'ont jamais fait appel à un médecin du travail ou à un consultant en sécurité et prévention au travail. Quasi la moitié (48%) n'ont pas mis en place pour eux-mêmes des mesures préventives pour éviter maladies ou accidents professionnels (par exemple la mise en œuvre de bonnes pratiques, des actions en matière d'ergonomie, de sécurité du matériel etc.); 40% l'ont fait, «sporadiquement».

Pourquoi tant de hâte? La plupart du temps, comme on l'imagine, en raison des conséquences financières immédiates (à 48%), puis parce que c'est «dans leur caractère» (44%), à cause

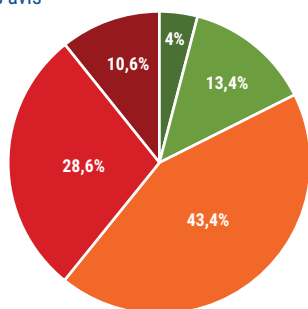


Figure 1:

Conciliation entre santé et activité professionnelle.

Si le médecin me prescrit un arrêt de travail, j'ai tendance à :

- 4% - toujours respecter la prescription d'arrêt de travail à la lettre
- 13,4% - respecter le plus souvent et le plus complètement possible cette prescription
- 43,4% - ne respecter souvent qu'en partie cette prescription et reprendre mon activité dès que possible
- 28,6% - ne pas rentrer cette prescription et reprendre presque immédiatement mon activité
- 10,6% - sans avis



Source: Les indemnités de maladie et d'invalidité des travailleurs indépendants. Pratique actuelle et demandes d'adaptations, UCM/Unizo, mai 2017

de la pression des clients – ou de la peur d'en perdre (43%) –, ainsi que du fait de travailler seul (42%). En cas d'arrêt de plusieurs semaines, chez plus de 4 indépendants sur 10, les activités seraient entièrement stoppées ou suspendues, faute de pouvoir les déléguer.

### SUS AU MOIS DE CARENCE

«Dans la réalité, ceux qui ont été malades ont été 22% à suivre la prescription. Cela reste peu. Une reprise précipitée peut nuire à la santé mais 42% n'ont pas de solution pour faire tourner leur activité en leur absence», développe l'UCM. Elle en déduit que «les 13.000 indépendants qui, chaque année, font appel à l'indemnisation de la mutuelle sont réellement incapables de travailler».

Les 3/4 des répondants (76%) au coup de sonde se sont prononcés en faveur d'une suppression du mois de carence qui s'écoule avant de percevoir l'indemnité mensuelle forfaitaire – qui est de ± 1.100€ pour un isolé, indépendamment de ses revenus effectifs. Pour une proportion quasi aussi large de participants (73%), cette indemnité ne devrait pas être un forfait, mais un plancher. Ils estiment que son montant devrait refléter les revenus et les cotisations sociales versées.

Enfin, les indépendants anticipent après l'arrêt maladie une période difficile où il faudra se reconstruire une clientèle et un carnet de commandes, une période qui ne sera plus nécessairement indemnisée. Les 2/3 ignorent qu'en guise de transition vers un retour complet au boulot, ils peuvent recevoir le «go» du médecin conseil pour reprendre partiellement; 78% jugent d'ailleurs utile cette possibilité méconnue. La grosse majorité (62%)

## Un nouveau signal, qui viendrait du médecin traitant

L'UCM et Unizo proposent d'organiser un flux d'informations efficace, de façon à ce que les mutualités et les caisses d'assurances sociales soient plus rapidement au courant qu'un indépendant est en incapacité. Elles pourraient alors effectuer certaines démarches proactives pour l'aider dans les formalités dans de meilleurs délais. Les deux organisations suggèrent d'examiner la possibilité que les MG envoient un signal vers l'OA quand ils ont un indépendant en traitement qui va probablement se trouver en arrêt plus longtemps qu'un mois.

## Le congé maladie à mi-temps

Voici ce que l'UCM et Unizo proposent à l'Inami et au gouvernement pour optimiser le régime d'incapacité de travail des indépendants, tant dans la réglementation AMI qu'au niveau du paiement des cotisations sociales:

- assurer une information directe de l'indépendant en incapacité de travail et lui octroyer d'office une dispense de versement des cotisations, avec maintien des droits sociaux;
- remédier au problème du mois de carence en doublant l'indemnité accordée durant le deuxième mois d'incapacité;
- intégrer une proportionnalité pour assurer un meilleur taux de remplacement des revenus de l'activité;
- créer un congé maladie à mi-temps, qui permette à l'indépendant handicapé par la maladie de combiner une activité par définition réduite avec une demi-indemnité;
- prévoir un soutien financier pour adapter le poste de travail ou pour tout investissement nécessaire à la reprise du travail.

attendent alors de leur mutuelle qu'elle continue à leur payer des indemnités à 50%.

Selon l'UCM, on pourrait en tout cas envisager une série d'améliorations à l'actuel régime, au vu de la situation financière de la sécurité sociale des indépendants. «L'Inasti était en boni de 312 millions d'euros l'an dernier et possède trois milliards d'euros de réserves, soit près de la moitié de son budget annuel», affirme-t-elle. L'une des propositions les plus marquantes est de laisser le patient poursuivre son business piano, en étant moitié actif moitié au repos, avec une demi-indemnité. ■

# MRS:

## DES CLICHÉS AUX TÉMOIGNAGES

Dr Michèle Langendries

Notre pays compte actuellement 600.000 personnes âgées de plus de 80 ans. Ce chiffre devrait doubler d'ici 2060. Sommes-nous prêts à accueillir cette population? Telle était l'une des questions posées à l'occasion du symposium flamand *Medische Wereld* fin avril.

**S**i la réponse du panel était globalement positive, certains se sont montrés plus réservés que d'autres. Les membres ont insisté sur l'importance de la qualité des soins à domicile, afin de retarder au maximum l'entrée en MRS. Bernadette Van Den Heuvel, conseillère en soins aux personnes âgées du cabinet Vandeurzen [le ministre flamand de la Santé; ndlr], a en outre souligné le travail effectué par le gouvernement flamand: depuis que la compétence est passée du fédéral au régional, 2.000 nouveaux logements voient le jour chaque année en Flandre pour accueillir les seniors qui quittent leur domicile.

Mark Huylebroeck, MCC et généraliste à Wommel, voit la situation d'un autre œil. Au train où vont les choses, il ne pense pas que nous pourrions assurer un accueil correct du nombre toujours croissant de personnes âgées dépendantes. Le MG a, par le passé, enquêté sur la situation alimentaire

dans une maison de repos exploitée par une entreprise privée. Le constat était sans appel: 80% des occupants étaient sous-alimentés ou risquaient de le devenir. «*C'est tout juste si la direction n'a pas tourné en dérision mes résultats*», a confié Mark Huylebroeck pendant le débat. A deux reprises, Bernadette Van Den Heuvel a indiqué que la perception des gens est grandement influencée par l'image négative rendue dans la presse.

Mais que faire de cette affirmation? Marc Huylebroeck ne travaille pas pour la presse. Et en l'espace de quelques semaines seulement, la rédaction de *Medi-Sfeer* (le pendant flamand de *Medi-Sphere*) a reçu deux nouveaux récits préoccupants.

### TROP PEU DE BRAS

L'un émane du Dr Harrie Dewitte, généraliste à Genk, qui dit ne soumettre «*qu'un exemple parmi tant d'autres*». ■

*«Madame Maria L. a 97 ans. Elle réside depuis 9 ans dans une MRS gérée par une société privée. Elle souffre de divers troubles cognitifs. Elle lit encore le journal, mais oublie par la suite ce qu'elle a pu lire. Elle ne fait plus correctement la distinction entre le passé et le présent. Elle confond les gens. A cause d'une légère apoplexie, elle a des difficultés à trouver ses mots et souffre de dysarthrie, ce qui limite sa capacité à communiquer avec le personnel. Mais elle peut encore vraiment apprécier la bonne nourriture. Je la considère comme une dame tout à fait charmante.*

*Un jour, je suis appelé à l'examiner. Une note laissée par le personnel dans son dossier indique: 'Mange mal. Difficultés à se lever seule. Doit rester en permanence en fauteuil roulant. Porte une couche en journée. Est dépressive.'*

*Je tombe sur une patiente apathique et très amaigrie, souffrant d'une atrophie musculaire prononcée. Un examen complémentaire révèle une légère anémie avec des concentrations en sodium et créatinine respectivement assez faible et élevée. L'urine est fort concentrée.*

*Je me penche sur ses conditions de vie. Le soir, elle reçoit deux tranches de pain dans un bol. Le tout est nappé d'une cuillère de pâte à tartiner au chocolat. Une tasse de café est servie comme boisson. Madame L. est donc supposée manger son souper à la cuillère, ce qu'elle refuse de faire. Même chose à midi: un bol de nourriture hachée, à manger à la cuillère. Souvent, Madame L. déclare forfait. Niveau dessert, elle a droit à une orange trois fois par semaine et à une pomme deux fois par semaine. Non pelée. Les fruits pourrissent dans*

la chambre. Les deux jours restants, du pudding est servi. Il y a des bouteilles d'eau dans sa chambre, mais elle n'y touche pas, car elle est incapable d'ouvrir le bouchon.

J'interpelle l'infirmière en chef, qui me dresse le tableau suivant:

- le budget disponible pour les repas est de 4,3 euros par jour;
- il n'y a pas assez de personnel pour peler et couper les fruits de chaque résident;
- le personnel manque de temps pour visiter régulièrement les résidents et leur proposer à boire;
- les patients qui ont du mal à se déplacer vers le réfectoire sont installés dans des fauteuils roulants. C'est plus rapide pour le personnel;

- les patients qui portent des couches en journée sont rassemblés une fois par matinée et par après-midi, afin d'accélérer le changement des couches.

Je prends pitié de Madame L. Elle reçoit à nouveau une alimentation normale et un peu plus de sel. Sa famille lui apporte des choses à grignoter. Elle peut aussi retourner aux toilettes, avec de l'aide. Quelque temps plus tard, elle est à nouveau capable de marcher. Elle retrouve son humeur normale, amicale. Ses paramètres biologiques se normalisent. Je réfléchis à cette histoire et m'interroge: ne faudrait-il pas tirer la sonnette d'alarme sociale et remettre en question les soins aux personnes âgées?»

## FAITES DONC DANS VOTRE PANTALON!

Dr Michèle Langendries

Au cours du débat lancé lors du symposium *Medische Wereld*, plusieurs participants ont avancé que la presse était responsable de la mauvaise image des MRS. Tant qu'à être les méchants, soulevons un autre cas.

**M**onsieur H. a 90 ans. Il a encore toute sa tête, mais est infirme. Il séjourne dans une MRS où les résidents dépendants doivent déboursier 4.000 euros par mois. Un habitant du village lui ayant rendu visite est reparti quelque peu bouleversé.

Alors qu'il discute avec son ami, Monsieur H. appuie sur la sonnette pour être accompagné aux toilettes. Une aide-soignante arrive donc dans la chambre. Le ton est réprobateur: «*Allons Monsieur, je vous ai quand même dit que vous pouviez faire dans votre couche!*» Voilà qui est joliment dit.

Notre visiteur ne manque pas de réagir. «*Tiens donc, grimace-t-il en se tournant vers l'aide-soignante, on encourage donc les gens à se faire dessus, ici...*» Au terme d'un échange bref, mais houleux, l'aide-soignante capitule et part furieuse pour revenir avec un collègue et enfin aider Monsieur H. à se rendre aux toilettes.

**Le manque de personnel est une réalité indiscutable et dérangeante. Mais même en temps de crise, il faut savoir fixer des priorités.**

A vivre le nez dans la réalité, on perd certains repères. Apparemment, tout le monde ne trouve pas que c'en est déjà assez de devoir isoler les personnes âgées dans des MRS, loin des stimuli cognitifs de la vie quotidienne. Certains ne se demandent même plus s'il est agréable ou non de devoir s'asseoir dans ses propres déjections. Et oublier que devoir se soulager en présence de tiers, ou même y être incité, est tout simplement inacceptable.

Une situation dégradante pour la personne âgée, qui peut aussi amener d'autres problèmes: ceux qui n'étaient pas incontinents le deviennent, et ceux qui ne souffraient pas de démence perdent bien assez vite le nord. Le manque de personnel est une réalité indiscutable et dérangeante. Mais même en temps de crise, il faut savoir fixer des priorités. Rien ne peut excuser pareil comportement.

### PEU D'AMATEURS...

Comment conserver un jugement positif face à cette déferlante de faits et constats négatifs? Lors du symposium, la question «*Souhaiteriez-vous passer vos vieux jours dans une maison de repos?*» a remporté 59 réponses positives (23,2%) contre 189 réponses négatives (74,4%), 6 personnes présentes ayant préféré ne pas se prononcer (2,4%). ■

# FAIRE DE LA COLLATION DES ENFANTS UN REPAS SAIN

Phn Natalie Evrard

Lors de la 4<sup>e</sup> conférence internationale sur la santé et la croissance qui s'est déroulée à Amsterdam en mars, un symposium sur la collation des enfants était au centre des débats des experts scientifiques.

## QUE MANGENT LES ENFANTS À L'HEURE DU GOÛTER?

Les collations peuvent être définies comme des aliments et des boissons pris en dehors des repas principaux. *«Elles sont souvent perçues comme ayant des effets négatifs sur la santé. Cependant, des collations équilibrées peuvent être une façon de mieux gérer la faim, d'éviter les grignotages et ainsi de garantir un apport énergétique correspondant aux besoins. En plus des trois repas principaux, deux collations – une au milieu de la matinée et une au milieu de l'après-midi – sont généralement recommandées chez l'enfant. Les études ont montré que les enfants européens ont des comportements liés à un équilibre énergétique déséquilibré, incluant des collations 'non saines'»,* a expliqué Luis A. Moreno, Professeur de Santé Publique (Universidad de Zaragoza, Espagne).

Ces comportements sont des facteurs de risque potentiels d'obésité et de diabète. Dans les programmes de prévention de l'obésité chez l'enfant, les collations saines ont été identifiées comme l'un des comportements les plus importants pour rétablir l'équilibre énergétique et nutritionnel. Un certain consensus existe pour dire que la composition idéale des collations devrait inclure de l'eau et 2 ou 3 aliments choisis parmi les fruits, le lait ou les produits laitiers et les produits à base de céréales.

*«Plutôt que d'interdire les collations aux enfants, une approche positive peut être le conseil d'une collation saine. Celle-ci contribue de façon positive au contrôle de l'appétit et donc à une meilleure gestion du poids, à condition qu'elle mise sur des aliments sains»,* a conclu Luis A. Moreno.

## BOIRE DE L'EAU PENDANT LA COLLATION: UN PREMIER BON RÉFLEXE

Chez les enfants, le maintien d'une hydratation suffisante est particulièrement important pour des raisons physiologiques et comportementales (cognition). Jeanne Bottin, Docteur en nutrition (France), a présenté des enquêtes incluant 1.450 enfants (4-9 ans) et 1.870 adolescents (10-17 ans) issus de 4 pays européens (France, Espagne, Pologne et Royaume-Uni), ainsi que du Mexique et de Chine. Ces enquêtes ont analysé le lien entre la consommation d'eau au moment de la collation durant la semaine scolaire et les habitudes d'absorption de liquides tout

au long de la journée. La consommation d'eau au goûter a été associée à une consommation moyenne journalière plus élevée d'eau dans tous les pays, à une consommation totale de liquides plus élevée et à une consommation plus faible de boissons sucrées dans certains pays.

**L**es enfants et les adolescents qui boivent régulièrement de l'eau lors de leur collation pendant la semaine scolaire ont des habitudes de consommation plus saines; il est donc très important d'encourager la promotion de l'apport d'eau lors des collations dans les écoles et d'y mettre de l'eau à la disposition des enfants.

## L'ÉDUCATION SENSORIELLE, POUR APPRENDRE À DÉCOUVRIR DES COLLATIONS SAINES

L'aspect visuel, la texture, l'odeur et les sons permettent d'identifier et de reconnaître un aliment, de créer des attentes et d'anticiper le plaisir lié à sa consommation. Alors que les stratégies d'éducation en nutrition s'intéressent principalement aux effets des aliments sur la santé, l'éducation sensorielle vise à développer la perception du goût grâce à nos 5 sens, de même qu'à augmenter l'acuité sensorielle par des exercices pratiques de dégustation. L'éducation sensorielle reconnaît l'importance du plaisir et semble entraîner davantage d'effets positifs sur les comportements alimentaires comparativement aux informations nutritionnelles de nature plus cognitive, qui indiquent quoi manger et dans quelle quantité. ■

**C**hez les enfants recevant un programme d'éducation sensorielle, les résultats ont montré une amélioration de l'habileté à décrire objectivement les aliments de même qu'une diminution de la néophobie alimentaire, ce qui suggère une variété alimentaire accrue, a expliqué Helen Coulthard, Professeur en psychologie (De Montfort University, Royaume-Uni).



Polyvidon. iod. 10%

# iso-Betadine®

## Dermique 50 ml

Prix public: € 4,80



50 ml  
Petit flacon  
pratique

**DENOMINATION DU MEDICAMENT** iso-Betadine Dermique 10 %, solution pour application cutanée **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** polyvidone iodée 100 mg/ml *Liste des excipients* : glycérol – lauréth 9 – phosphate disodique dihydraté – acide citrique monohydraté – hydroxyde de sodium – eau purifiée - iodate de potassium **FORME PHARMACEUTIQUE** solution pour application cutanée. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Traitement anti-infectieux, antiseptique et désinfectant des affections de la peau et des muqueuses provoquées par des bactéries, des champignons ou des virus. *Dermatologie* : Dermites microbiennes: furonculose, folliculites, impétigo, acné papulo-pustuleuse. Dermites mycosiques : pityriasis versicolor, érythrasma, intertrigo périgénital, herpès circiné, pied d'athlète, onychomycose. Escarres, ulcères de jambe. *Chirurgie* : Désinfection des plaies et désinfection du champ opératoire. Lavage péritonéal. Instillation vésicale. Préparation de la peau avant injection, ponction veineuse ou transfusion. Traitement des brûlures. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Toutes les présentations d'Iso-Betadine sont destinées à l'USAGE EXTERNE. *Posologie* : Badigeonnages et attouchements : utiliser la solution pure ou diluée au demi ou au quart avec de l'eau, une ou plusieurs fois par jour. *Mode d'administration* : usage topique uniquement. En préparation préopératoire, éviter l'accumulation sous le patient. Une exposition prolongée à la solution humide peut provoquer une irritation ou, rarement, des réactions cutanées graves. Des brûlures chimiques de la peau en raison de l'accumulation du produit sous le patient dans la préparation préopératoire peuvent se produire. *Voie cutanée*. **CONTRE-INDICATIONS** -Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. -Prématurés et enfants de moins de 30 mois. -Déséquilibre thyroïdien ou antécédents d'intolérance à l'iode. -Application simultanée de topiques contenant des dérivés mercuriels. -Ne pas administrer avant une scintigraphie radio-iodée ou un traitement radio-iodé d'un cancer de la thyroïde. **EFFETS INDESIRABLES** La fréquence des effets secondaires possibles énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante : -Très fréquents ( $\geq 1/10$ ); -Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $1/10$ ); -Peu fréquents ( $\geq 1/1.000$  à  $1/100$ ); -Rares ( $\geq 1/10.000$  à  $1/1.000$ ); -Très rares ( $\leq 1/10.000$ ); -Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). **Affections du système immunitaire** : Rare : une réaction cutanée d'hypersensibilité peut se produire : p.ex. : réaction d'allergie de contact (réaction d'hypersensibilité de type IV) sous la forme de prurit, érythème ou réactions similaires. - Très rare : une réaction généralisée de nature allergique a été rapportée avec chute de tension et/ou dyspnée (réaction anaphylactique). **Affections endocriniennes** : Très rare : hyperthyroïdie (parfois accompagnée de symptômes tels qu'une tachycardie ou de l'agitation)<sup>1</sup>. - Fréquence indéterminée : hypothyroïdie<sup>4</sup>. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Fréquence indéterminée : troubles électrolytiques<sup>2</sup>, acidose métabolique<sup>2</sup>. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Rare : dermatite de contact (avec des symptômes comme de l'érythème, de petites cloques et prurit). - Très rare : angioedème. - Fréquence indéterminée : dermatite exfoliative<sup>3</sup> et peau sèche<sup>5</sup>. **Affection du rein et des voies urinaires** : Fréquence indéterminée : une osmolarité sanguine anormale<sup>2</sup>, un dysfonctionnement de la fonction rénale associé à une insuffisance rénale aiguë<sup>2</sup>. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : Fréquence indéterminée : -Brûlure chimique de la peau<sup>3</sup>; -Brûlure thermique<sup>6</sup>. 1 Chez les patients ayant des antécédents de maladies thyroïdiennes (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi') à la suite d'une absorption notable d'iode par exemple après une utilisation à long terme de la solution de polyvidone iodée pour le traitement des plaies et des brûlures sur de larges zones de la peau. 2 Peut se produire après absorption de grandes quantités de polyvidone iodée (par exemple dans le traitement des brûlures) 3 Peut se produire suite à l'accumulation du produit sous le patient lors de la préparation préopératoire 4 Hypothyroïdie après utilisation prolongée ou étendue de polyvidone iodée 5 Pour les produits contenant de l'alcool seulement. Peut se produire en raison de la forte teneur en alcool de la solution en particulier après de multiples applications; le risque est plus élevé de la zone génitale (par exemple, le scrotum) 6 pour les produits contenant de l'alcool seulement. En raison du caractère très inflammable, la solution alcoolique de polyvidone iodée doit sécher complètement avant que des dispositifs (en particulier les appareils à courant haute fréquence) puissent être utilisés. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be) - Au Luxembourg via la Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Meda Pharma s.a. - Chaussée de la Hulpe 166 - 1170 Bruxelles **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE007077 **DÉLIVRANCE** libre **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 09/2016 **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** : 02/2017.

# INSUFFISANCE RÉNALE



## NOUVELLES RECOMMANDATIONS QUANT À L'UTILISATION DE LA METFORMINE

Pr André J. Scheen

Professeur ordinaire honoraire, Université de Liège; Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques  
et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège

De nombreux patients diabétiques de type 2 (DT2) présentent une insuffisance rénale, en particulier parmi la population âgée. La metformine est l'antidiabétique oral de première intention, mais elle a été longtemps contre-indiquée dans une série de situations cliniques soi-disant à risque hypoxique ou encore en présence d'une insuffisance rénale, de crainte de la survenue d'une acidose lactique, potentiellement létale. La pratique clinique avait cependant révélé que la metformine était prescrite chez des patients pour lesquels elle était théoriquement contre-indiquée et ce, sans manifestations indésirables particulières. Il a même été rapporté que les patients DT2 identifiés comme à risque, mais néanmoins traités par metformine, avaient un pronostic plus favorable et un taux de mortalité plus faible que les patients recevant d'autres antidiabétiques. Dès lors, priver ces patients d'un traitement par metformine sur des prétendus critères de sécurité pourrait être contre-productif et de plus en plus de voix se sont élevées pour demander la levée officielle de certaines restrictions de prescription de la metformine, notamment chez les patients avec une fonction rénale altérée. Alors que la metformine était théoriquement contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale de grade 3-5 (débit de filtration glomérulaire  $< 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ), de nouvelles règles de prescription viennent d'être publiées par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis et par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), suivant en cela les propositions émises auparavant par l'*American Diabetes Association* (ADA) et l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD). Le but de cet article synthétique est de présenter les nouvelles modalités de prescription de la metformine chez les patients DT2 aux différents stades de l'insuffisance rénale et de donner quelques conseils de précaution pour garantir la sécurité dans la pratique clinique.

## LIBÉRATION DE LA METFORMINE: L'ABOUTISSEMENT D'UNE LONGUE CONTROVERSE

Le traitement d'un patient diabétique de type 2 (DT2) avec une insuffisance rénale chronique (IRC), d'origine diabétique ou non, complique l'approche pharmacologique car beaucoup de médicaments anti-hyperglycémiant sont soit contre-indiqués, soit requièrent un ajustement posologique en fonction de la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). Cette situation est de plus en plus fréquemment rencontrée en pratique clinique, notamment en raison du vieillissement de la population, qui augmente la coexistence d'une IRC et d'un DT2.

La metformine est actuellement considérée comme le premier choix pharmacologique pour le traitement de l'hyperglycémie du patient DT2. Paradoxalement, il existait de nombreuses contre-indications officielles à l'utilisation de la metformine, en raison d'un risque d'acidose lactique considéré comme augmenté dans toutes les situations hypoxiques (stimulation de la glycolyse anaérobie) ainsi qu'en présence d'une insuffisance rénale, responsable d'une possible accumulation de la metformine par défaut d'élimination, entraînant un blocage de la gluconéogenèse. Pourtant, une revue Cochrane, actualisée en 2010, a conclu qu'il n'y a pas d'évidence que la metformine soit associée à un plus grand risque d'acidose lactique en comparaison avec les autres médicaments antidiabétiques. Dès lors, le respect de toutes ces contre-indications à la prescription de la metformine conduit inévitablement à priver un grand nombre de patients, considérés a priori comme à risque, des bénéfices de ce médicament de premier choix, alors qu'ils pourraient éventuellement en tirer profit.

La contre-indication la plus classique pour la prescription de metformine consiste en la présence d'une IRC, avec, jusqu'il y a peu, une valeur seuil de DFG < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Diverses grandes études, dont celles du registre international REACH et du *Swedish National Diabetes Register*, ont montré que les patients avec un DFG entre 30 et 59ml/min/1,73m<sup>2</sup> traités par metformine avaient un risque relatif de mortalité significativement diminué par rapport aux patients non traités par le biguanide. En fait,

**L'IRC sévère à terminale (stades 4-5, soit un DFG < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou patients en dialyse) reste une contre-indication absolue à l'utilisation de metformine.**

Tableau 1 :

Différents stades d'insuffisance rénale chronique (IRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Pas d'IRC	≥ 90
2	IRC légère	60-89
3a	IRC modérée	45-59
3b	IRC modérée	30-44
4	IRC sévère	15-29
5	IRC terminale	< 15 (ou dialyse)

la protection apportée par la metformine ne paraît pas très différente de celle observée chez les patients avec un DFG > 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Dès 2012, les experts de l'ADA et de l'EASD concluaient que la metformine peut être utilisée chez des patients avec un DFG estimé entre 30 et 59ml/min/1,73m<sup>2</sup>, suivant en cela les recommandations de NICE au Royaume-Uni. Il existait donc un hiatus de plus en plus évident entre les recommandations des sociétés de diabétologie et la pratique clinique, d'une part, et les notices officielles ayant force de loi, d'autre part.

La FDA aux Etats-Unis, le 8 avril 2016, et l'EMA, le 13 octobre 2016, ont autorisé la prescription de la metformine chez des patients insuffisants rénaux, avec un DFG entre 30 et 59ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Le but de cet article est de discuter l'utilisation de la metformine chez les patients DT2 avec une IRC stable et d'insister sur les précautions indispensables à respecter si le clinicien décide de prescrire ce biguanide malgré la présence d'une IRC. La situation la plus intéressante à discuter, car la plus innovante, est celle de l'IRC modérée de stade 3 (**Tableau 1**).

### UTILISATION DE LA METFORMINE EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE LÉGÈRE

L'IRC légère (stade 2, DFG 60-90ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ne présente pas de problème particulier pour ce qui est de la prescription de metformine.

A ce stade, il convient uniquement de vérifier la fonction rénale une fois par an (en même temps que la recherche d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie) et de s'abstenir, dans toute la mesure du possible, de la prescription de médicaments néphrotoxiques.

Une question qui se pose chez ce type de patients est de savoir s'il est nécessaire d'arrêter la metformine 48 heures



Tableau 2:

Recommandations en cas d'utilisation de la metformine chez un patient diabétique avec une insuffisance rénale modérée de stade 3a (DFG entre 45 et 69ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

- Poursuite du traitement si efficace et bien toléré
- Maintien prudent de la même posologie de metformine
- Surveillance régulière de la créatininémie (tous les 3-6 mois)
- Evitement de tout médicament néphrotoxique
- Arrêt de la metformine si événement aigu ou déshydratation
- Réduction de la posologie de moitié si le DFG descend sous 45ml/min/1,73m <sup>2</sup>
- Possibilité d'initier un nouveau traitement par metformine après évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques

avant la réalisation d'un examen radiologique recourant à un produit de contraste iodé dont la néphrotoxicité potentielle est reconnue, comme cela a été recommandé pendant de très nombreuses années. Les données de la littérature et l'expérience clinique ne permettent pas de prôner cette précaution qui est sans doute inutile chez les patients dont la fonction rénale est normale ou à peine altérée (stade 1) avant l'examen; la notice a été officiellement modifiée dans ce sens. Néanmoins, toute situation critique susceptible de détériorer brutalement la fonction rénale imposera un contrôle immédiat du DFG de façon à exclure la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, toujours possible, et si c'est le cas, la metformine doit être immédiatement stoppée et ne sera reprise que lorsque la fonction rénale aura récupéré.

Tableau 3:

Recommandations en cas d'utilisation de la metformine chez un patient diabétique avec une insuffisance rénale modérée de stade 3b (DFG entre 30 et 44ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

- Précaution supplémentaire en renforçant le suivi clinique et biologique
- Réduire la posologie de metformine de moitié
- Ne pas initier un nouveau traitement par metformine
- Surveillance régulière de la créatininémie (tous les 3 mois)
- Evitement de tout médicament néphrotoxique
- Arrêt de la metformine si événement aigu ou déshydratation
- Arrêt de la metformine si le DFG descend sous 30ml/min/1,73m <sup>2</sup>

### UTILISATION DE LA METFORMINE EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE MODÉRÉE DE STADE 3A

Le traitement par metformine peut être poursuivi, à la posologie usuelle recommandée (maximum 3g par jour), en cas de DFG compris entre 45 et 59ml/min/1,73m<sup>2</sup>, si le traitement s'avère efficace et bien toléré (**Tableau 2**). Il convient cependant de renforcer la surveillance de la fonction rénale en mesurant la créatininémie tous les 3 à 6 mois et de réduire la posologie de moitié si le DFG descend en dessous de 45ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Les médicaments néphrotoxiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, doivent être évités, dans toute la mesure du possible. Il est important d'interrompre le traitement par metformine en cas d'événement aigu

# PARACETABS®

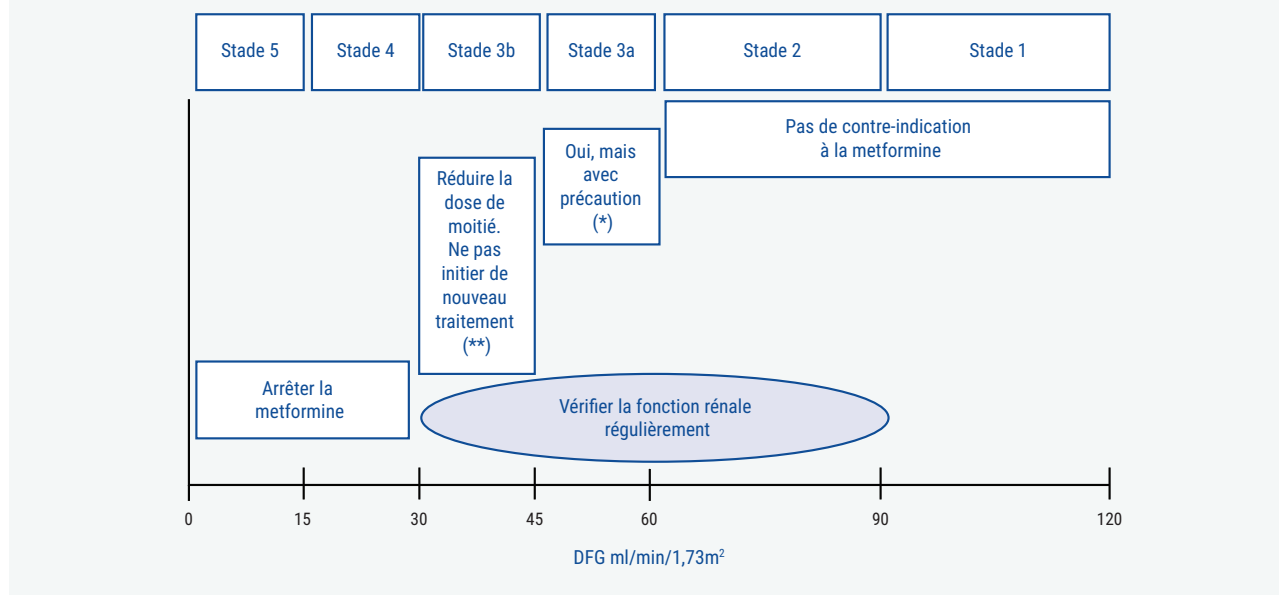
# PARACETABS® FORTE

## Paracetamol

## APOTEX

Figure 1:

Règles générales d'utilisation de la metformine en fonction du stade de l'insuffisance rénale selon le niveau du débit de filtration glomérulaire. (\*) Précautions à prendre au stade 3a: voir tableau 2. (\*\*) Précautions à prendre au stade 3b: voir tableau 3.



ou de déshydratation susceptible de déstabiliser, de façon critique, la fonction rénale.

Chez les patients avec un DFG compris entre 45 et 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, un traitement par metformine peut être initié à condition que l'état d'IRC soit relativement stable et après avoir évalué individuellement le rapport bénéfices/risques du patient.

### UTILISATION DE LA METFORMINE EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE MODÉRÉE DE STADE 3B

En cas de DFG compris entre 30 et 44 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IRC de stade 3b), les précautions d'emploi de la metformine doivent encore être renforcées davantage, en assurant un suivi clinique et biologique plus strict (**Tableau 3**). Par prudence, au vu des propriétés pharmacocinétiques de la molécule, éliminée majoritairement par le rein, il est recommandé de réduire la posologie de moitié. L'expérience clinique montre cependant que pareil ajustement posologique est rarement effectué en pratique clinique. Il convient, en outre, de renforcer le contrôle de la fonction rénale, avec une mesure de la créatininémie tous les 3 mois, voire davantage lors de la survenue de tout événement susceptible de contribuer à une détérioration plus rapide de la situation néphrologique.

En cas de doute, il est préférable d'interrompre le traitement par metformine, au moins momentanément. L'arrêt de la metformine sera définitif si le DFG descend durablement sous 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Enfin, chez les patients avec une IRC de stade 3b, il est recommandé de ne pas initier un nouveau traitement par metformine, car le rapport bénéfices/risques est sans doute discutable chez ces personnes caractérisées par une grande fragilité et exposées à un risque important d'évoluer vers un stade 4 d'IRC dans un délai relativement court.

### UTILISATION DE LA METFORMINE EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE SÉVÈRE

L'IRC sévère à terminale (stades 4-5, soit un DFG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou patients en dialyse) reste une contre-indication absolue à l'utilisation de metformine (**Figure 1**) (risque d'intolérance digestive s'ajoutant à celui lié à l'urémie).

### PRÉCAUTIONS À PRENDRE EN PRATIQUE CLINIQUE

Le fait que la metformine puisse être, dorénavant, utilisée chez des patients avec une IRC ne dispense pas le médecin d'être attentif à toute situation susceptible de déstabiliser cette IRC et de prendre des précautions élémentaires. En effet, tout patient avec une IRC est susceptible de présenter une insuffisance rénale aiguë, notamment en cas de déshydratation (lors d'une gastro-entérite, par exemple), ou suite à la prescription de médicaments potentiellement néphrotoxiques (dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens et, dans certaines conditions, les bloqueurs du système rénine-angiotensine). Les cas rapportés d'acidose lactique chez des patients sous metformine coïncident généralement avec des situations cliniques complexes combinant divers facteurs de risque susceptibles de rendre la situation critique. Dès lors, même si la metformine paraît d'utilisation relativement sûre en cas d'IRC stable, il ne faut pas négliger toutes les circonstances susceptibles d'entraîner une défaillance, plus ou moins rapide, de la fonction rénale chez des patients fragilisés, avec alors un risque accru d'acidose lactique. ■

Références sur demande

# Tension artérielle Syndrome métabolique

NEW



Formule innovante et unique !

## Tensiofytol®

Favorise le maintien  
d'une **bonne tension artérielle**

- **334 mg extrait de FEUILLES D'OLIVIER**  
=> 100 mg oleuropeïne
- **106 mg EXTRAIT D'OLIVE**  
=> 20 mg hydroxytyrosol

### CONSEIL D'UTILISATION

**A partir de 18 ans :**  
**2 gélules par jour.**

La première gélule le matin  
dès le réveil et la seconde  
le soir avant le repas, avec  
un grand verre d'eau.

56 gélules : 14,90€  
168 gélules : 39,80€

  
**Tilman®**

Votre santé par les plantes



# FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES

Fanny Gester<sup>1</sup>, Dr Astrid Paulus<sup>2</sup>, Dr Anne Sibille<sup>2</sup>, Dr Jean-Louis Corhay<sup>3</sup>, Pr Bernard Duysinx<sup>3</sup>, Pr Renaud Louis<sup>4</sup>

1. Etudiante, Université de Liège

2. Chefs de Clinique, Service de Pneumologie, CHU de Liège

3. Professeurs de Clinique, Service de Pneumologie, CHU de Liège

4. Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège

Le cancer pulmonaire non à petites cellules est le plus fréquent des cancers du poumon et son pronostic reste très réservé. Les rechutes sont fréquentes et peuvent même s'observer dans des stades précoces de la maladie, en dépit d'une prise en charge chirurgicale à visée curative. Cette revue de la littérature donne un aperçu des facteurs pronostiques principaux, dont les deux plus importants, conditionnant la stratégie thérapeutique, demeurent le «*staging*» et l'histologie de la tumeur. D'autres facteurs péjoratifs pourraient également s'avérer utiles pour les cliniciens, notamment pour orienter le patient vers des thérapies adjuvantes.

## INTRODUCTION

Le cancer du poumon est la pathologie oncologique qui a le taux de mortalité le plus élevé à travers le monde: la survie médiane à 5 ans est inférieure à 15%. La précocité du diagnostic et la prise en charge chirurgicale du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) de stade précoce demeurent le meilleur gage de curabilité. Les CPNPC de stade localement avancé (stade III) peuvent également bénéficier d'une sanction chirurgicale, mais intégrée à un traitement combiné impliquant une chimiothérapie néoadjuvante associée ou non à une irradiation thoracique, voire à une chimiothérapie adjuvante.

Les cancers du poumon de stade métastatique, quant à eux, ne peuvent actuellement bénéficier que d'une approche systémique palliative: chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie.

Les patients atteints de CPNPC de stade I ou II ont un pronostic plus favorable, en particulier lorsqu'ils sont candidats à une résection chirurgicale potentiellement curative. Malgré cela, on déplore de multiples rechutes au sein de ces populations. On estime ainsi que la survie à 5 ans des stades IA et IB atteint péniblement 73% et 58% respectivement. Une telle constatation fait ressortir l'importance des facteurs pronostiques, supposés identifier les patients à risque de rechute locale ou métastatique, dans l'espoir d'augmenter leurs chances de survie en optimisant la prise en charge thérapeutique.

Cette revue de la littérature poursuit un double but: d'une part, résumer les facteurs pronostiques du CPNPC étudiés jusqu'aujourd'hui et, d'autre part, apprécier leur valeur au sein de la population des patients opérés de stade précoce.

## LES FACTEURS RADIOLOGIQUES

### Stadification et classification TNM

La stadification du CPNPC est le facteur pronostique le plus objectif et le plus reproductible. Celui-ci prend en compte les éléments de la classification TNM: la taille de la tumeur (T), l'infiltration ganglionnaire lymphatique locorégionale (N) ainsi que la présence éventuelle de métastase(s) (M). La classification TNM clinique (cTNM) est évaluée par des techniques radiologiques et de médecine nucléaire pré-chirurgicales alors que la classification TNM pathologique (pTNM) se base sur l'histologie de la pièce de résection. Ces deux dernières donnent lieu à des pronostics différents, la pTNM étant plus fiable (**Tableau 1**).

Cet outil est réévalué au fil du temps sur la base du suivi de très larges cohortes internationales, afin que le stade de la maladie soit corrélé le plus précisément possible au pronostic. Depuis 1968, plusieurs versions ont été publiées par l'*Union for International Cancer Control* (UICC). En 2009, la septième édition a été validée par l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC). L'approche nouvelle de cette dernière classification permet de préciser le pronostic de manière détaillée, notamment sur base de la taille de la tumeur, de la présence de nodules satellites à la tumeur primitive ainsi que de la présence de métastases pleurales. Le stade impose donc la stratégie thérapeutique, qui nécessite toutefois d'intégrer certains critères cliniques, radiographiques et histologiques.

## LES FACTEURS LIÉS AU PATIENT

Outre le stade, les facteurs cliniques pronostiques principaux sont le *performance status* (PS) et, dans une moindre mesure, l'âge, le genre ainsi que l'histoire tabagique. Ceci a été démontré dans des analyses multivariées.

### Performance status

Le PS serait le deuxième facteur pronostique le plus reproductible. Il évalue l'état clinique du patient ainsi que sa capacité à réaliser les activités quotidiennes, à l'aide de trois échelles: celle de Karnofsky, du *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) et de la *World Health Organisation* (WHO). Ce sont les deux dernières, très similaires, qui seraient les plus discriminantes en termes de pronostic (**Tableau 2**).

Ce paramètre est particulièrement discriminant dans les stades plus avancés (stades > IIB), étant donné le peu de patients qui présentent un PS élevé à un stade précoce. Néanmoins, une étude japonaise a montré une corrélation entre le PS et le pronostic, parmi les patients opérés.

**Tableau 1:**

Survie à 5 ans en fonction de la classification TNM clinique (cTNM 5Y) et en fonction de la classification TNM pathologique (pTNM 5Y).

- T: taille de la tumeur (Tis: tumeur in situ; T1:  $\leq$  3cm ou invasion de la bronche lobaire; T1a: T1  $\leq$  2cm; T1b: T1 > 2cm et  $\leq$  3cm; T2: > 3cm et  $\leq$  7cm ou invasion de la bronche souche, de la plèvre viscérale ou associée à une atélectasie ou pneumonie obstructive n'entretenant pas tout le poumon; T2a > 3cm et  $\leq$  5cm; T2b > 5cm et  $\leq$  7cm; T3: > 7cm ou invasion de la paroi thoracique, du diaphragme, du nerf phrénique, de la plèvre médiastinale, du péricarde pariétal ou tumeur dans la bronche souche sans envahissement de la carène ou associée à une atélectasie ou pneumonie obstructive entretenant tout le poumon ou nodule tumoral séparé dans le même lobe; T4: tumeur de n'importe quelle taille avec invasion du médiastin ou du cœur ou des gros vaisseaux ou de la trachée ou du nerf récurrent ou de l'œsophage ou du corps vertébral ou de la carène ou nodule séparé dans un lobe différent ipsilatéral).
- N: ganglion lymphatique régional (N0: pas de ganglion lymphatique régional métastatique; N1: métastase dans un ganglion lymphatique ipsilatéral péribronchique et/ou hilare et intrapulmonaire; N2: métastase dans un ganglion lymphatique ipsilatéral médiastinal et/ou sous-carinaire; N3: métastase dans un ganglion lymphatique médiastinal controlatéral, hilare controlatéral ou scalène controlatéral ou ipsilatéral ou supraclaviculaire).
- M: métastases à distance (M0: pas de métastase à distance; M1: métastases à distance; M1a: nodules séparés dans un lobe controlatéral, tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural ou péricardique malin; M1b: autres métastases à distance) (adapté de la référence 4).

Stade	T	N	M	cTNM 5Y	pTNM 5Y
0	Tis	N0	M0		
IA	T1	N0	M0	50%	73%
IB	T2a	N0	M0	43%	58%
IIA	T1-2a T2b	N1 N0	M0 M0	36%	46%
IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0	25%	36%
IIIA	T1-2 T3 T4	N2 N1-2 N0-1	M0 M0 M0	19%	24%
IIIB	T4 T1-4	N2 N3	M0 M0	7%	9%
IV	T1-4	N0-3	M1a M1b	2%	13%

**Tableau 2:**

PS selon ECOG/WHO.

PS	ECOG*/WHO
0	Pleinement actif. Capable d'avoir une activité normale sans restriction.
1	Activité physique fatigante restreinte mais ambulatoire et capable d'exécuter un travail léger (par ex. ménage, bureau).
2	Ambulatoire et capable de satisfaire à ses propres besoins mais incapable d'exécuter un travail. Debout plus de 50% du temps.
3	Capable uniquement de satisfaire à ses propres besoins. Confiné au lit plus de 50% du temps.
4	Complètement invalide, ne pouvant plus satisfaire à ses propres besoins. Confiné au lit ou sur une chaise toute la journée.
5*	Mort

### Age et sexe

L'âge, en particulier dans les stades avancés (notamment lorsqu'une chirurgie est contre-indiquée), constitue également un facteur pronostique péjoratif indépendant. D'autre part, les femmes atteintes d'un CPNPC ont une survie globalement supérieure à celle des hommes atteints du même cancer: le genre est donc considéré comme un facteur pronostique assez reproductible. Bien que cette notion reste controversée dans la littérature pour les stades accessibles à la chirurgie, certains auteurs considèrent le sexe féminin comme un facteur de bon pronostic indépendant, quel que soit le stade. Si les raisons d'une telle différence de pronostic entre les genres restent peu claires, un éventuel comportement biologique tumoral différent chez la femme, en lien avec des récepteurs estrogéniques, pourrait être évoqué.

### Tabagisme et comorbidités

Le tabac représente un facteur de mauvais pronostic indépendant, y compris après une chirurgie de résection. Outre son effet carcinogène connu, le tabac engendre de nombreuses comorbidités, telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou les complications cardiovasculaires, grevant le pronostic.

## LES FACTEURS BIOLOGIQUES SANGUINS

### Éléments figurés

Il a été démontré que l'anémie, la leucocytose ainsi que la thrombocytose sont trois facteurs pronostiques influençant négativement la survie, aussi bien dans les stades avancés que dans les stades précoces. En effet, un comportement tumoral plus agressif peut potentiellement engendrer une anomalie de formule sanguine, par la sécrétion de cytokines (notamment le *granulocyte-colony stimulating factor* ou GCS-F). Néanmoins, l'altération de ces paramètres sanguins n'est pas toujours en lien avec un phénomène paranéoplasique. La constatation d'une anomalie combinée de ces trois lignées sanguines suggérerait une agressivité tumorale majorée et donc un pronostic péjoratif, y compris dans les stades précoces.

**Souvent diagnostiqué tardivement, le cancer du poumon est un pourvoyeur de veuves. Vu les nombreuses rechutes, même à un stade précoce, les facteurs pronostiques sont à intégrer dans la démarche thérapeutique.**

### Ions

L'hypercalcémie, fréquemment associée à la dissémination osseuse ou à la présence d'un syndrome paranéoplasique, constitue un facteur péjoratif indépendant. Il en serait éventuellement de même pour une hyponatrémie, mais cette notion est plus controversée.

### C-reactive protein (CRP), pré-albumine et albumine

Certaines études suggèrent que les cellules d'un CPNPC sont capables de sécréter de l'IL-6, cytokine nécessaire à la synthèse de la CRP. Ce paramètre sanguin a été étudié chez des patients opérés et serait un facteur pronostique indépendant pour les stades I et II. En effet, l'élévation de la CRP serait associée à un volume tumoral important (stade pT élevé) ainsi qu'à une propension aux embolies vasculaires. L'inflammation systémique serait également un facteur pronostique péjoratif en cas de CPNPC métastatique.

Des concentrations sériques basses en pré-albumine ou albumine, reflet d'un catabolisme majoré, peuvent également être associées à une rechute précoce ainsi qu'à une moins bonne survie à long terme chez des patients opérés.

Notons enfin que l'inflammation systémique peut augmenter le catabolisme et ainsi amener un certain degré de dénutrition. Cette dernière entraîne une faible infiltration de la tumeur en cellules anti-tumorales (cellules dendritiques et lymphocytes T CD8+), via l'immunodépression qu'elle engendre. Il existe donc une interaction entre l'inflammation, la dénutrition et le microenvironnement tumoral, malgré un rôle indépendant de chacun de ces facteurs.

### Antigène chorio-embryonnaire (CEA)

Dans les stades avancés, ce marqueur tumoral, potentiellement utile au monitoring durant la chimiothérapie, serait également un outil prédictif de rechute. De même, la survie sans progression à 5 ans au stade I serait plus courte si les valeurs pré-opératoires de CEA sont élevées.

## LES FACTEURS HISTOPATHOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES TUMORAUX

Les facteurs qui figurent ci-dessous concernent davantage les stades précoces opérables, dans la mesure où c'est surtout l'analyse de la pièce chirurgicale qui permet de les étudier.

### Type, sous-types et degré de différenciation histologiques

Le type histologique serait un facteur pronostique indépendant, sans cependant être parfaitement reproductible. Quoique la controverse subsiste (14), le carcinome épidermoïde semble être un facteur favorable, notamment

au stade IIIA. Par ailleurs, une nouvelle classification a été introduite par l'IASLC, l'ATS (*American Thoracic Society*) et l'ERS (*European Respiratory Society*) à propos des adénocarcinomes de stade précoce réséqués chirurgicalement (**Tableau 3**). Celle-ci a l'avantage de sélectionner les patients dont le sous-type histologique est associé à un mauvais pronostic (adénocarcinomes solides, micropapillaires, mucineux invasifs et colloïdes), afin de les orienter vers une thérapie adjuvante.

Le degré de différenciation influence également le taux de rechute post-opératoire. Une différenciation élevée constitue un facteur favorable.

### Infiltration pleurale et lymphovasculaire

Comme en témoigne la septième version de la classification TNM, l'invasion de la plèvre viscérale est un facteur de mauvais pronostic. En effet, elle est désormais considérée comme une dissémination métastatique et actuellement reclassée en stade «M1a».

Tableau 3:

Survie à 5 ans en fonction des sous-types histologiques des adénocarcinomes selon la classification de l'IASLC/ATS/ERS.

Classification des sous-types d'adénocarcinomes selon l'IASLC/ATS/ERS	Nombre (%)	Survie sans progression à 5 ans
<b>Bas grade</b>		
Adénocarcinome <i>in situ</i>	1 (0,2%)	100%
Non mucineux, non invasif	7 (1%)	100%
Mixte, non invasif	1 (0,2%)	100%
<b>Grade intermédiaire</b>		
Lépidique	29 (6%)	90%
Acineux	232 (45%)	84%
Papillaire	143 (28%)	83%
<b>Haut grade</b>		
Micropapillaire	12 (2%)	67%
Solide	67 (13%)	70%
Colloïde	9 (2%)	71%
Mucineux, invasif	13 (3%)	76%

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Cacit® Vitamine D3 1000/880, granulé effervescent pour boisson. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Cacit® Vitamine D3 1000/880: carbonate de calcium 2500 mg (= 1000 mg ou 25 mmol de calcium élémentaire) et cholécalciférol concentré 880 IU (= vitamine D3 22 µg) pour 1 sachet de 8 g **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Cacit® Vitamine D3 1000/880 est une poudre effervescente de couleur blanche, qui donnent, après dissolution dans l'eau, une boisson semi-transparente au goût de citron. **4. DONNÉES CLINIQUES:**  
**4.1. Indications thérapeutiques:** • Correction des déficiences combinées en calcium et vitamine D chez les personnes âgées. • Supplémentation de calcium et de vitamine D comme traitement adjuvant associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique. **4.2. Posologie et mode d'administration:** • Dosage: Cacit® Vitamine D3 1000/880: 1 sachet par jour • Mode d'administration Verser le contenu d'un sachet dans un verre, ajouter une bonne quantité d'eau, mélanger et boire immédiatement. **4.3. Contre-indications:** • Maladies et/ou états qui conduisent à une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie • Néphrolithiase • Hypervitaminose D • Une hypersensibilité connue à l'un ou à plusieurs des composants du produit (plus spécifiquement l'huile de soja) **4.8. Effets indésirables:** Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système organe et par fréquence. La fréquence est définie comme suit: Peu fréquent (> 1/1000, <1/100), Rare (> 1/10000, < 1/1000) · Troubles alimentaires et métaboliques: l'hypercalciurie et l'hypercalcémie sont peu fréquentes. · Affections du système gastro-intestinal: constipation, flatulences, nausées, maux d'estomac et diarrhée surviennent rarement. · Affections de la peau ou de du derme: rarement des réactions comme le prurit, des démangeaisons, l'urticaire.  
**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Teva Pharma Belgium S.A., Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Cacit® Vitamine D3 1000/880: BE179891 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION:** 09/05/1996 / 19/02/2006 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** Date de mise à jour du texte: 09/2016. Date d'approbation: 10/2016. **DÉLIVRANCE:** médicament non soumis à prescription.

\* [http://www.vilt.be/Belg\\_drinkt\\_te\\_weinig\\_melk](http://www.vilt.be/Belg_drinkt_te_weinig_melk)

\*\* Tang, Benjamin MP et al.(2007). Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. The Lancet, Volume 370, Issue 9588, 657 - 666.

Cacit Vitamine D3 1000/880  
30 sachets • PP: 18,59 €



Jour après jour,  
Cacit® laisse moins de  
place à l'ostéoporose



68% des femmes belges ont un apport trop faible en calcium.\*

Le calcium et la vitamine D3 agissent de manière préventive.\*\*

La compliance est clé,  
parlez-en avec vos patients.

## Des concentrations sériques basses en pré-albumine ou albumine, reflet d'un catabolisme majoré, peuvent également être associées à une rechute précoce ainsi qu'à une moins bonne survie à long terme chez des patients opérés.

L'infiltration vasculaire et/ou lymphatique est définie comme l'embolisation de cellules tumorales dans la lumière vasculaire ou les canaux lymphatiques. Son impact sur la survie des patients atteints d'un CPNPC de stade I réséqué chirurgicalement est assez controversé. Toutefois, deux méta-analyses soutiennent que l'invasion lymphovasculaire est un facteur pronostic péjoratif en termes de rechute ou de décès. Afin de confirmer ces données, il serait toutefois opportun de standardiser les techniques de détection de cet élément avant de réaliser une étude prospective.

### Marqueurs biologiques tumoraux

Ces facteurs pronostiques sont souvent discutés dans la littérature mais leur implication clinique demeure à préciser. Parmi eux figurent notamment le statut p53, les mutations KRAS et ALK, la surexpression de Ki67 ou encore l'expression d'EGFR (*epidermal growth factor receptor*), de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et de BCL-2 (*B-cell lymphoma*). La surexpression de BCL-2 serait un facteur pertinent de bon pronostic.

### LES FACTEURS MÉTABOLIQUES

L'utilisation de la tomographie à émission de positons (TEP) est un outil indispensable tantôt au diagnostic tantôt à la stadification du CPNPC. Outre l'implication de la TEP dans le *staging*, la valeur standardisée de fixation du 18F-fluorodésoxyglucose ( $SUV_{max}$ ) au sein du site tumoral, représentative de l'activité métabolique de la tumeur, pourrait constituer un élément supplémentaire en termes de pronostic.

Deux méta-analyses réalisées par l'*European Lung Cancer Working Party* (2008 et 2010), évoquent l'intérêt potentiel du  $SUV_{max}$  en tant que facteur pronostic. Malheureusement, ces résultats émanent d'analyses univariées, ce qui ne fait pas du  $SUV_{max}$  un facteur indépendant. Des études prospectives et des analyses multivariées sont nécessaires pour valider cette notion. Le  $SUV_{max}$  ne peut

actuellement pas constituer un outil prédictif d'un éventuel bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante chez des patients opérés d'un CPNPC de stade précoce.

Des études plus récentes suggèrent que les paramètres intégrant le volume tumoral à l'activité métabolique sont plus performants en termes de valeur pronostique. Ainsi, le *metabolic tumoral volume* (MTV) et le *total lesion glycolysis* (TLG) semblent mieux refléter la charge et l'agressivité tumorales et peuvent être considérés comme des facteurs pronostiques dans le CPNPC. Des questions persistent cependant concernant la méthode la plus appropriée pour déterminer le volume métabolique de façon reproductible, de telle sorte que leur utilisation en routine clinique reste limitée.

### DISCUSSION

Dans cette revue de la littérature, les principaux facteurs pronostiques péjoratifs du CPNPC ont été évoqués. En plus du *staging*, du type histologique et des facteurs inhérents au patient, nous retiendrons notamment des anomalies biologiques sanguines (telles qu'un syndrome inflammatoire, une hypercalcémie ou un CEA élevé), une infiltration lymphovasculaire ou pleurale au niveau de la pièce de résection ou encore des MTV ou TLG élevés.

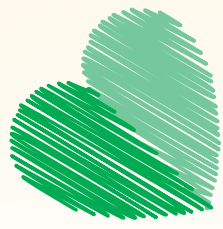
Souvent diagnostiqué tardivement, le cancer du poumon est un pourvoyeur de veuves. Vu les nombreuses rechutes, même à un stade précoce, les facteurs pronostiques sont à intégrer dans la démarche thérapeutique afin de garantir au patient les meilleures chances de survie.

L'identification de ces facteurs pronostiques péjoratifs devrait amener le clinicien à se questionner quant à un traitement (néo)adjuvant optionnel potentiel, même chez des patients atteints d'un CPNPC de stade précoce redevable d'un traitement chirurgical radical. De même, l'agressivité du traitement radio-chimiothérapeutique des stades avancés pourrait s'en trouver potentiellement adaptée. ■

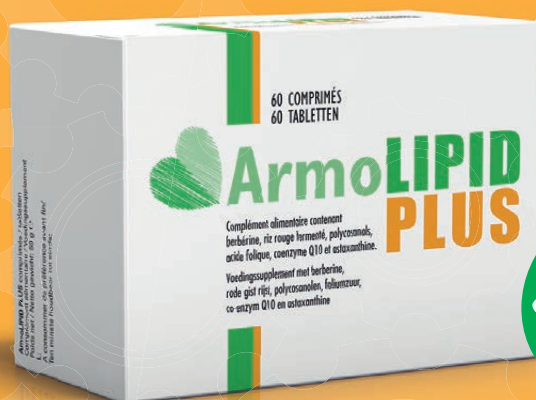
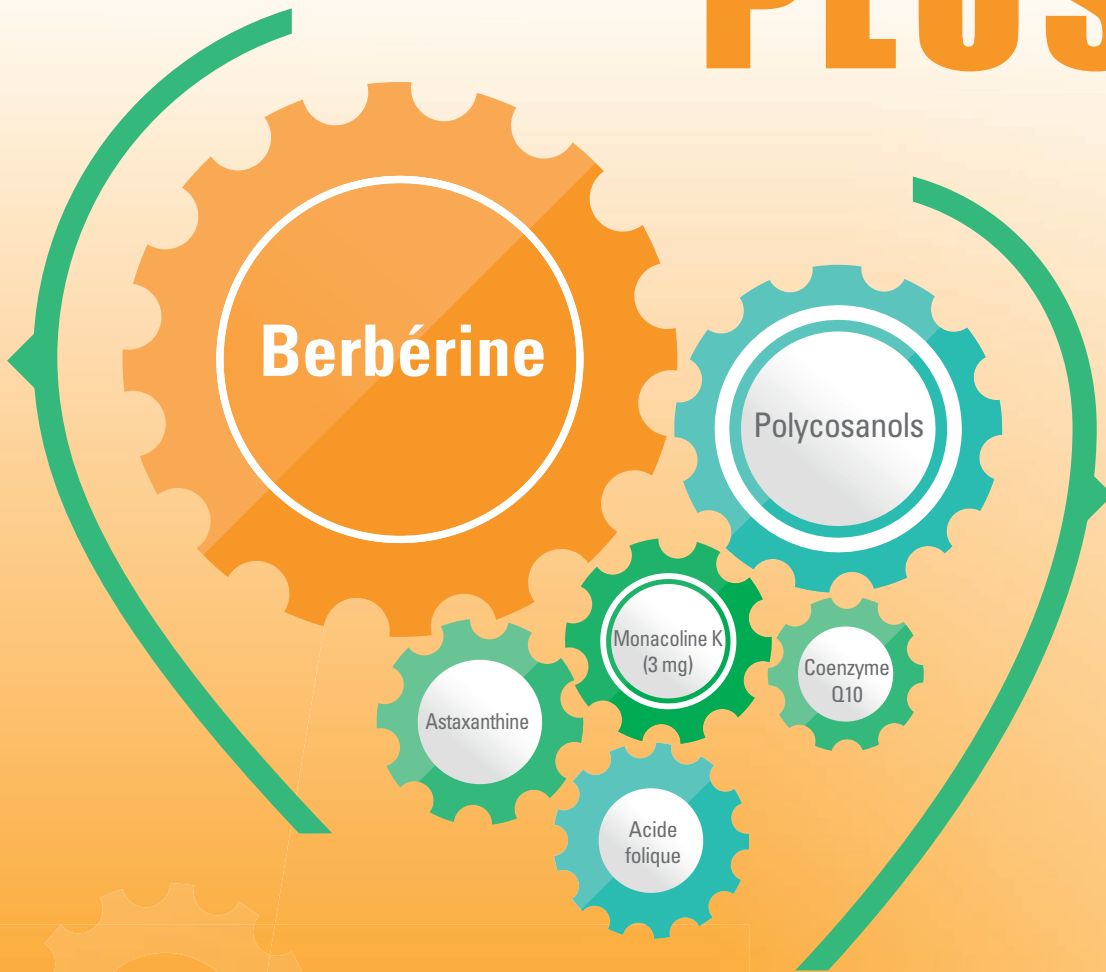
Références sur demande



# Lower is Better



# ArmoLIPID PLUS



REAL EVIDENCE-BASED  
NUTRACEUTICAL\*

Un comprimé / jour

Boîtes de  
30 et 60 comprimés

REV. 03/2017

MEDA

\*The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials Pirro M. et al Pharmacological Research 110 (2016) 76-88

 Mylan

# GOLD 2017: ÉVOLUTION MAJEURE? VRAIMENT?

D'après l'interview du Pr Eric Marchand

Université Catholique de Louvain CHU-UCL-Namur, Site Mont-Godinne

Le programme GOLD, acronyme pour *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*, fut initié en 1998 pour produire des recommandations relatives à la prise en charge de la BPCO, sur base de la meilleure évidence scientifique disponible. Une nouvelle mise à jour de ces recommandations est disponible depuis le début de l'année (1). Elle propose une révision de l'outil d'évaluation ABCD, qui met maintenant davantage l'accent sur le fardeau des symptômes d'un patient lors de l'évaluation de la gravité de la maladie. En outre, de nouvelles recommandations concernant les programmes d'autogestion et d'éducation, une approche plus progressive de l'utilisation des corticostéroïdes inhalés et des critères améliorés de transition ambulatoire sont présentées. La stratégie globale recommande maintenant l'approche multidisciplinaire des soins et fournit de nouvelles preuves pour la réadaptation pulmonaire et les soins palliatifs. Selon Eric Marchand, ces modifications, présentées comme «majeures», ne sont pas flagrantes et il n'est pas du tout sûr qu'elles se traduisent par des améliorations de la prise en charge des patients.

**L**a **définition** de la BPCO a été modifiée. Auparavant, elle se définissait simplement par la présence d'un trouble ventilatoire obstructif incomplètement réversible, lié à l'inhalation de particules nocives ou toxiques. On y ajoute désormais «habituellement», afin d'attirer l'attention sur le fait qu'un certain nombre de cas de BPCO ne semblent pas trouver leur origine dans une exposition antérieure à des toxiques (déficit en alpha1-antitrypsine...). Autrement dit, l'absence d'exposition à des aéropolluants ne permet pas d'écarter le diagnostic de BPCO. En outre, dans la définition, on précise maintenant que les patients présentent des symptômes, ce qui n'est guère évident aux stades débutants, même s'il faut bien avouer que la majorité des patients apparaissent symptomatiques lorsque

l'on creuse l'anamnèse. Enfin, on admet qu'à l'atteinte des voies aériennes intrinsèques s'ajoute en proportion variable l'emphysème, qui est aussi responsable du trouble ventilatoire obstructif, par lui-même et par les modifications biomécaniques du poumon qu'il induit.

**Le changement le plus important est à trouver dans la classification de patients.** Il est naturellement confirmé que le diagnostic de BPCO requiert la démonstration formelle d'un trouble ventilatoire obstructif incomplètement réversible (indice de Tiffeneau VEMS/CVF < 0,7 – CVF: capacité vitale forcée).

Les premières versions des recommandations GOLD proposaient une classification de la BPCO en 4 stades selon la gravité du trouble ventilatoire obstructif (TVO) évaluée par l'abaissement du VEMS (volume expiré maximal en une seconde), exprimé en % de la valeur attendue après

bronchodilatation. On conserve les 4 grades de sévérité définis par le niveau de l'obstruction bronchique (stade 1: léger; stade 2: modéré; stade 3: sévère; stade 4: très sévère), avec les mêmes bornes de 80, 50 et 30% du VEMS prédit post-bronchodilatation. Cependant, depuis cette dernière mouture de GOLD, on ne doit plus se baser sur la sévérité de l'obstruction pour définir les traitements pharmacologiques sur une base individuelle.

### ÉVALUATION ABCD DE LA BPCO

La version 2011 avait introduit une classification un peu compliquée basée sur une évaluation plus globale des patients, faisant intervenir, outre la spirométrie et le VEMS, les symptômes et le risque d'exacerbation. Le principal mérite de cette nouvelle classification était, d'une part, de souligner que l'évaluation de la morbidité liée à la BPCO ne se limite pas à la sévérité du TVO – même si celui-ci a une influence très significative sur l'expression clinique de la maladie – et, d'autre part, de sensibiliser à l'importance des symptômes et de leurs répercussions sur la qualité de vie des patients, ainsi qu'à celle des exacerbations dans l'histoire de la maladie.

Cette classification de 2011 introduisait ainsi une évaluation selon deux axes (Figure 1).

**Le premier axe (X) faisait intervenir les symptômes:**

- la dyspnée, d'une part, évaluée par l'échelle modifiée du *Medical Research Council* (mMRC) (Tableau 1);
- une échelle de qualité de vie – le score *COPD Assessment Test* (CAT) –, d'autre part, qui est facile d'utilisation et disponible sur Internet.

En fonction de l'importance de la dyspnée et/ou du score CAT, les patients étaient classés comme plus (groupes B, D) ou moins (groupes A, C) symptomatiques.

**Le second axe (Y) évaluait le risque d'exacerbation selon deux critères validés:** l'importance du TVO selon le stade GOLD ancienne version, d'une part, et les **antécédents d'exacerbation**, d'autre part.

En fonction de ces critères, étaient considérés à risque élevé d'exacerbation (groupes C et D) les patients BPCO présentant un stade 3 ou 4 selon le TVO (ancienne classification de GOLD) et ceux ayant présenté au moins deux exacerbations dans l'année écoulée ou au moins une hospitalisation pour exacerbation (2).

### ÉVALUATION ABCD RÉVISÉE DE LA BPCO

La version 2017 a donc retiré la sévérité de l'obstruction bronchique de l'axe vertical de la gradation ABCD. L'idée est de personnaliser le traitement en fonction des

Figure 1:

GOLD 2011, gradation globale de la BPCO selon les données spirométriques (TVO), les symptômes et le risque d'exacerbation.

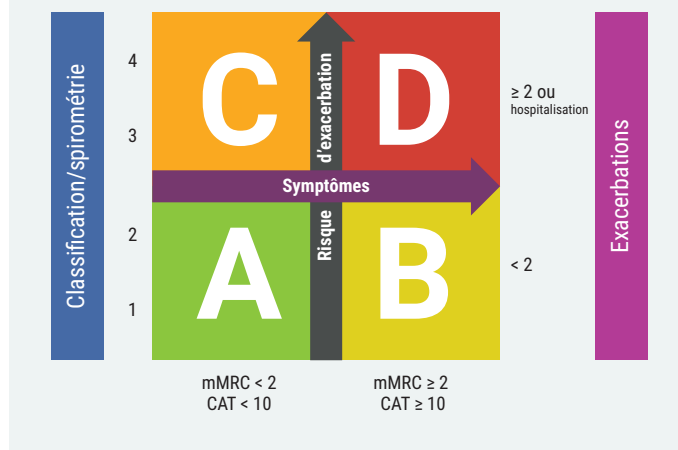


Tableau 1:

Echelle de dyspnée modifiée du *Medical Research Council* (mMRC).

<b>Stade 0</b>	Dyspnée survenant seulement pour un effort intense
<b>Stade 1</b>	Dyspnée survenant à la marche rapide ou lors de la montée d'une légère côte
<b>Stade 2</b>	Sur terrain plat, dyspnée imposant de marcher plus lentement que quelqu'un du même âge ou imposant l'arrêt
<b>Stade 3</b>	Dyspnée imposant l'arrêt après une centaine de mètres ou quelques minutes
<b>Stade 4</b>	Dyspnée empêchant la sortie du domicile ou survenant en s'habillant

symptômes et du risque d'exacerbation. C'est oublier un peu vite que la sévérité de l'obstruction bronchique conditionne largement le risque d'exacerbation. Selon GOLD 2017, la sévérité du TOV ne conditionne pas le choix du traitement inhalé, mais bien celui d'autres modalités de traitement.

GOLD 2017 insiste sur la nécessité d'investiguer les discordances possibles entre la sévérité de l'obstruction bronchique et celle des symptômes. En pareil cas, il faut se poser la question de l'origine de la dyspnée plutôt que de se lancer aveuglément dans une vaine escalade thérapeutique. Ne serait-elle pas due à un déconditionnement physique, à une obésité importante, ou à une cause cardiaque ou vasculaire pulmonaire? Dans le même ordre d'idée, la non-réponse à une intensification du traitement devrait elle aussi amener à une réflexion sur l'origine de la dyspnée.

## QUID DU TRAITEMENT? (EN FONCTION DU STADE DE LA BPCO)

Au **stade A**, donc chez des patients peu symptomatiques et qui ne présentent pas d'exacerbations, GOLD recommande un traitement bronchodilatateur, qui peut être de courte durée d'action, en cas de besoin.

Chez ces patients, l'essentiel de la prise en charge concerne les facteurs de risque (une recommandation qui vaut naturellement aussi pour les stades suivants). Il est essentiel de promouvoir l'arrêt de toute consommation tabagique, une activité physique régulière et les vaccinations antigrippale et antipneumococcique.

Au **stade B**, donc pour les patients présentant peu d'exacerbations mais qui sont symptomatiques, on recommande de mettre en place un traitement bronchodilatateur à longue durée d'action – LABA ou LAMA –, avec peut-être une préférence pour un LAMA chez les patients chez lesquels on suspecte un risque plus élevé d'exacerbation, par exemple en raison d'une obstruction élevée. On sait en effet que les LAMA préviennent mieux la survenue des exacerbations que les LABA. Chez les patients moins à risque d'exacerbation, il n'y a aucune raison de privilégier l'une ou l'autre classe thérapeutique. L'important est qu'ils se sentent à l'aise avec le système d'inhalation (et que ce dernier soit adapté au débit inspiratoire que le patient est capable de générer). Il est à noter que cette dernière version de GOLD insiste un peu plus sur la vérification de la bonne technique d'inhalation.

Au **stade C**, on trouve des patients au contraire peu symptomatiques mais qui font de fréquentes exacerbations – définies maintenant comme une aggravation des symptômes nécessitant une modification du traitement de fond –, soit un phénotype plutôt rarement rencontré (surtout depuis que la sévérité du TOV n'intervient plus dans la classification de la BPCO). Chez eux, on recommande une double bronchodilatation, ou au moins de commencer par un LAMA (en raison du risque d'exacerbation).

**Cette classification ABCD reste peu claire et difficile à faire passer, que ce soit auprès des médecins généralistes ou des étudiants en médecine.**

Les patients du **stade D**, à la fois symptomatiques et sujets aux exacerbations, fournissent l'essentiel des hospitalisations. Chez eux, GOLD a tendance à promouvoir des associations LABA–LAMA avant d'aller vers les corticoïdes inhalés (ICS). L'étude FLAME a en effet montré la supériorité de l'association LABA–LAMA sur l'association LABA-ICS en termes de prévention des exacerbations – essentiellement modérées – chez ce type de patients (les patients présentant une composante asthmatique – chez lesquels un ICS est parfaitement indiqué – ayant été préalablement écartés). En outre, le recours aux ICS est associé un risque accru de pneumonie chez les patients BPCO.

L'avenir est à une meilleure définition des patients qui bénéficient d'un traitement par ICS. Outre les patients avec une composante asthmatique, on suspecte que ceux avec éosinophilie sanguine seraient également de bons candidats à un traitement par ICS, à la condition, bien sûr, qu'ils présentent de fréquentes exacerbations. Les analyses post-hoc vont dans ce sens, mais cela reste à confirmer par le biais d'études prospectives.

## QUID DES AUTRES MOLÉCULES, DES TECHNIQUES CHIRURGICALES ET DE LA RÉHABILITATION?

Le **roflumilast** apparaissait déjà dans les versions antérieures de GOLD. En Belgique, on ne s'en préoccupe guère dès lors qu'aucun remboursement n'est accordé à cette molécule, mais cela pourrait changer à l'avenir (une nouvelle demande va être introduite). Le roflumilast pourrait être proposé aux patients en classe D présentant une obstruction bronchique importante, soit des exacerbateurs fréquents avec un phénotype bronchitique chronique.

GOLD 2017 évoque plus largement les **techniques chirurgicales**. Rappelons qu'elles s'adressent uniquement à des patients qui restent symptomatiques en dépit d'une prise en charge maximale comprenant la réhabilitation et qui sont abstinentes tabagiques. Les interventions de réduction de volume pulmonaire sont pratiquées dans des centres très spécialisés et sont réservées aux patients avec une distension importante, dont la distribution de l'emphysème est hétérogène. La transplantation pulmonaire n'est envisagée que chez des patients d'au maximum 65 ans, sans comorbidité importante. Ces interventions chirurgicales ne concernent donc que des niches réduites de patients. Ainsi, la transplantation ne concernerait guère qu'un peu plus de 100 patients par an dans notre pays.

GOLD 2017 a également mis un peu plus d'emphase sur la **réhabilitation**. Celle-ci s'adresse potentiellement à tout patient symptomatique. Elle vise à amender la dyspnée en jouant sur la condition physique: c'est en effet la

fonction musculaire qui est améliorée plutôt que la fonction respiratoire. Idéalement, la réhabilitation est multidisciplinaire et s'adresse à toutes les composantes de la santé respiratoire (addiction tabagique,...). La pierre angulaire de tout programme de réhabilitation est cependant le réentraînement physique. La réhabilitation intéresse donc spécialement les patients incapables de mettre en place une activité physique régulière.

### RÉFLEXIONS PERSONNELLES

Cette classification ABCD reste peu claire et difficile à faire passer, que ce soit auprès des médecins généralistes ou des étudiants en médecine. L'approche de *step-up* progressif, où l'on reste attaché à la sévérité de l'obstruction bronchique – qui est corrélée à l'expression symptomatique –, apparaît plus facile à manier. En pratique, il est logique de débiter un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action chez tout patient symptomatique et de le combiner au contrôle des facteurs de risque: LABA ou LAMA, peu importe, sauf en cas d'exacerbations, où le LAMA est préférable. Si le résultat est insuffisant, il est logique d'ajouter un second bronchodilatateur à longue durée d'action, de l'autre classe, après avoir vérifié la bonne mise en œuvre du traitement et des mesures préventives, voire exclu d'autres causes possibles de dyspnée. Un traitement par ICS sera envisagé face à des exacerbations récurrentes chez les patients dont les symptômes sont par ailleurs bien contrôlés par un LAMA (surtout s'ils présentent une éosinophilie?) et chez lesquels une double bronchodilatation est déjà mise en place.

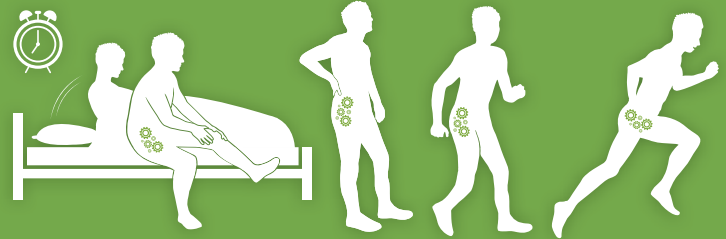
Rappelons qu'en Belgique, le remboursement des médicaments reste lié à l'ancienne classification GOLD, qui reposait sur la seule obstruction bronchique.

GOLD 2017 a le mérite d'insister sur l'importance des symptômes et des exacerbations, et donc sur le vécu des patients. Les preuves scientifiques de l'efficacité des traitements pharmacologiques en fonction des seuls paramètres que sont les symptômes et les exacerbations sont cependant un peu faibles. Les rédacteurs des recommandations GOLD ne s'en cachent d'ailleurs pas. ■

#### Références

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>.
2. Marchand E. *Louvain Med* 2016;135:315-9.

NOUVEAU



VOS PATIENTS  
ONT DU MAL À MAINTENIR  
DES ARTICULATIONS SOUPLES?

1 GÉLULE/JOUR



- ✓ à base de NPT501™: un extrait de gingembre & curcuma
- ✓ avec une bio-disponibilité supérieure

NPT501:  
150 mg gingembre + 42 mg de curcuma

Plus d'information?

Contactez Vemedia Consumer Health:  
[contact@vemedia.be](mailto:contact@vemedia.be) ou 09/2962149.

**OSTEOPHYTO**  
continuez à bouger en toute liberté

# Cholesfytol<sup>®</sup> plus

respecte les dosages autorisés !

## ► Composition UNIQUE et STANDARDISÉE

► **10 mg monacoline K** de 2<sup>ème</sup> génération  
(min. 80% forme hydroxy-acide)

**citricin free**

► **10 mg hydroxytyrosol**



► **Efficacité et sécurité prouvées et étudiées cliniquement vs placebo en Belgique\***

► **Excellente tolérance musculaire et rénale\***

**Tilman**<sup>®</sup>

\* Can red yeast rice and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome? A double blind, placebo controlled randomized trial BMC Complementary and Alternative Medicine (2015) 15:52

Votre santé par les plantes

[www.cholesfytol.be](http://www.cholesfytol.be)



# LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET SES EFFETS SUR LA SANTÉ RESPIRATOIRE

D'après le document d'experts du groupe pathologies pulmonaires  
professionnelles environnementales et iatrogéniques (PAPPEI)  
de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) (1)

L'appareil respiratoire constitue une voie d'exposition privilégiée pour les aérocontaminants, qu'il s'agisse de gaz ou de particules. En moyenne, l'homme respire 15m<sup>3</sup> d'air par jour et, en milieu urbain, plus de 80% du temps est passé à l'intérieur des locaux. Dans les villes, l'augmentation de ces polluants est principalement liée à l'émission de gaz toxiques par les véhicules à moteur, le chauffage et, dans une mesure décroissante, les usines. Parmi les éléments et particules toxiques constituant la pollution atmosphérique, on note surtout le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), l'ozone (O<sub>3</sub>) et les particules de diamètre ≤ 10µm (PM<sub>10</sub>) et < 2,5µm (PM<sub>2,5</sub>). L'accroissement de ces particules est principalement lié aux émissions de moteurs diesel. La pollution de l'air peut avoir divers effets à court et à long terme sur la santé. En milieu urbain, elle accroît le risque de maladies respiratoires aiguës et chroniques, mais aussi de maladies cardiovasculaires. Des effets plus graves sur la santé sont observés chez les personnes déjà malades. En outre, les populations plus vulnérables comme les enfants, les personnes âgées et les ménages à faible revenu ayant un accès limité aux soins de santé sont plus sensibles aux effets préjudiciables de l'exposition à la pollution de l'air. Les effets de la pollution atmosphérique sur la santé sont observés dès les concentrations les plus faibles, en l'absence même de pics de pollution. L'impact sanitaire est cependant essentiellement dû aux niveaux moyens de pollution atmosphérique, en dehors des pics. L'OMS estime que 7 millions de décès prématurés sont provoqués chaque année par la pollution de l'air.

## NATURE ET ORIGINE DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

La pollution a changé de nature. Autrefois plutôt d'origine industrielle (poussières, oxydes de soufre), elle est aujourd'hui principalement dominée par les émissions ayant pour origine des installations de chauffage et des échappements de véhicules.

L'**ozone**, représentant des polluants secondaires photochimiques, est un polluant particulier. Il n'est pas généré directement par les activités humaines, mais formé dans la basse atmosphère à partir de polluants primaires précurseurs et sous l'action des ultraviolets. Sa diffusion est régionale et prédomine en été.

Le **trafic routier** est la principale source des oxydes d'azote ( $\text{NO} + \text{NO}_2, \text{NO}_x$ ), qui sont toutefois en diminution. Les taux sont plus élevés en hiver et le long des axes routiers. Le **chauffage résidentiel** et le tertiaire (services, dont commerces) représentent la source principale des particules fines ( $\text{PM}_{10}$ ). La part des transports diminue. Les particules plus fines ( $\text{PM}_{2,5}$ ) génèrent davantage d'effets sanitaires. Les pics de pollution primaire peuvent être engendrés par accumulation locale (conditions anticycloniques) ou transport de polluants à longue distance.

## ÉVOLUTION DES CONCENTRATIONS EN POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES

Dans les pays développés, dont la Belgique, la qualité de l'air s'améliore lentement, mais régulièrement, y compris en ce qui concerne les particules fines ( $\text{PM}_{2,5}$ ), mais les taux ne respectent pas encore certaines normes pour la protection de la santé.

## RÔLE DU RÉCHAUFFEMENT CLIMATIQUE DANS L'ÉVOLUTION DES POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES

Le réchauffement climatique va entraîner une augmentation des dépassements des taux d'ozone en été ainsi que la pollution particulaire, du fait de la multiplication des feux de forêt.

## POLLUTION ET MALADIES RESPIRATOIRES: MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les mécanismes responsables sont multiples, mais 4 facteurs se distinguent par leur importance: la réponse au stress oxydant, le remodelage des voies aériennes, les mécanismes inflammatoires et les réponses immunologiques particulières, et l'augmentation des sensibilisations vis-à-vis des allergènes.

La pollution extérieure agit sur les gènes qui régulent ces 4 mécanismes favorisant l'apparition de l'asthme ou l'exacerbation d'un asthme préexistant.

Le **stress oxydatif** correspond à un déséquilibre entre oxydants et antioxydants se traduisant par la production de radicaux libres responsables d'altérations de la structure et des fonctions cellulaires: diminution de l'activité enzymatique, lésions cellulaires, mutation au niveau de l'ADN et modification des récepteurs, oxydation des lipoprotéines circulantes. Il peut être aggravé par certaines carences nutritionnelles ou lors de l'exercice physique, par le tabagisme, et par l'exposition aux radiations ionisantes et ultraviolettes. Le stress oxydatif peut également être la cause initiale de la pathologie (cancer, BPCO, asthme) ou provoquer l'aggravation d'une maladie déjà existante. La pollution, en modifiant les gènes capables de produire des antioxydants en réponse aux agents oxydants contenus dans la pollution atmosphérique, va provoquer des lésions inflammatoires de l'épithélium bronchique favorisant l'apparition de l'asthme ou son aggravation.

A côté du stress oxydatif, des **phénomènes épigénétiques** peuvent modifier les gènes qui régulent les réponses immunologiques de l'inflammation allergénique. Par exemple, au contact de la pollution atmosphérique, les gènes responsables de la fonction régulatrice des lymphocytes T-régulateurs seront inhibés, favorisant ainsi une augmentation de la réponse inflammatoire allergénique. De plus, l'inhalation d'allergènes tels que les pollens associés à des particules diesel ou des gaz comme l'ozone, le  $\text{NO}_2$  et le  $\text{SO}_2$  pourrait favoriser la pénétration des allergènes au travers des parois bronchiques. La résultante de l'inflammation due au stress oxydant et aux mécanismes immunologiques est le remodelage bronchique, qui se traduit par une fibrose sous-épithéliale provoquant une obstruction bronchique non réversible.

L'**environnement intérieur** est également source de polluants tels que les allergènes, les endotoxines et les substances chimiques et particulaires. Les allergènes, outre leur action directe grâce au système immunitaire adaptatif sur des cellules telles que les mastocytes via les IgE qui y sont fixées, peuvent activer directement le système immunitaire inné grâce à certains *toll-like receptors* (TLR4) et favoriser une réponse inflammatoire de type allergique, non médiée par les IgE. Ceci est particulièrement vrai pour les acariens qui sont les allergènes les plus souvent responsables d'asthme allergique. Les endotoxines, quant à elles, sont par définition les stimulants du système immunitaire inné.

Outre l'asthme et des maladies allergiques respiratoires, les polluants particulaires et gazeux de l'habitat peuvent favoriser la **BPCO** chez la femme et des bronchites chez l'enfant lors de la combustion de **biomasse** dans les pays en voie de développement. Le tabac peut être considéré comme un polluant chimique de l'environnement intérieur.

Au total, 2 mécanismes principaux semblent agir pour l'asthme et la BPCO induits par la pollution avec, cependant, des nuances entre les deux maladies. Pour l'asthme, après avoir surtout décrit pendant des années la responsabilité des



**mécanismes immunologiques**, le rôle déterminant du **stress oxydant** est désormais admis. En revanche, l'évolution est plutôt inverse dans la BPCO: le stress oxydant a longtemps été mis en avant, tandis que le rôle de certains désordres immunitaires a été récemment décrit.

## EFFETS À COURT TERME DES POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES SUR LA SANTÉ

Cet effet est globalement marginal par rapport aux conséquences de la pollution de fond.

Les conséquences sont de nature respiratoire (symptômes irritatifs, exacerbations d'asthme et de BPCO) et cardiovasculaire (troubles du rythme, infarctus), notamment chez le sujet âgé.

La survenue d'un **syndrome coronarien** ou d'une **insuffisance cardiaque congestive** est liée au taux d'oxydes d'azote, et surtout de particules fines. Le risque d'**accident vasculaire cérébral** est accru en période de forte pollution, avec une augmentation des admissions hospitalières pour ce motif. Une récente méta-analyse a conclu que l'augmentation du risque CV est d'environ 1% pour une élévation de  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  du taux de  $\text{PM}_{10}$  ou de  $\text{PM}_{2,5}$ .

De très nombreuses études – la plupart réalisées chez l'enfant – ont mis en évidence une association statistique entre l'augmentation du taux journalier de polluants (tous sont associés au risque, mais les plus souvent considérés sont les particules en suspension) et le risque d'exacerbations d'**asthme**. L'augmentation du risque est souvent décalée de 24 heures par rapport au moment où le taux de polluants commence à s'élever. Pour donner un ordre de grandeur, le risque d'exacerbation augmente de 2 à 6% quand le taux de polluants s'élève de  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans l'air. Il a été montré que les enfants souffrant d'asthme persistant qui ne suivaient pas leur traitement de fond étaient plus sensibles aux fluctuations des taux de polluants que les enfants traités.

Les nourrissons et les jeunes enfants représentent une population sensible à risque accru de **symptômes ORL et bronchiques**. Une augmentation de l'incidence des rhinosinusites, bronchites, bronchiolites à VRS et pneumonies a ainsi été décrite chez les enfants jusqu'à l'âge de 4 ans, en relation avec l'augmentation des taux d'ozone et de particules de diamètre inférieur à  $10\mu\text{m}$  et à  $2,5\mu\text{m}$ .

L'association statistique classiquement décrite entre les hospitalisations pour exacerbation de **BPCO** et les fluctuations des taux de polluants semble disparaître si l'on prend en compte les variations de température au jour le jour. En outre, selon une méta-analyse récente, seulement 1% des hospitalisations pour exacerbation de BPCO en Chine et dans les pays de la communauté européenne et 2% aux Etats-Unis auraient pour origine des pics de pollution.

On parle davantage des pics de pollution car les seuils réglementaires à partir desquels ils sont déclenchés ont été abaissés. Ces seuils ne sont pas toujours respectés. Une surmortalité suivant un pic de pollution est encore observée chez des patients souffrant de maladie cardiovasculaire ou respiratoire chronique, mais n'a plus l'ampleur des années d'après-guerre.

## EFFETS À LONG TERME

En termes d'effets sur la santé, le niveau moyen annuel de pollution, notamment particulaire, a un impact plus important que celui des pics de pollution car les effets chroniques rendent compte de 90% de la morbidité et mortalité observées.

# CYSTITE?



## FEMANNOSE®

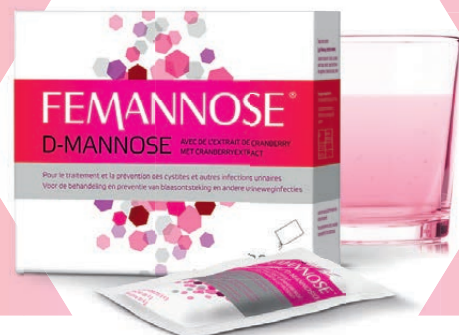
NOUVEAU

- **Traite et prévient** efficacement les cystites et infections urinaires
- Formule unique à base de **D-Mannose** et d'**extrait de cranberry**
- Femannose® **soulage rapidement\*** (65% des femmes soulagées dès le premier jour)\*
- **Excellente tolérance\***
- **Sans développement de résistance**

- ✓ **Diabétiques**
- ✓ **Femmes enceintes, allaitantes** mais toujours consulter un médecin

**Prévention :** 1/jour  
**Traitement :** Jour 1>3 : 3/jour  
Jour 4>5 : 2/jour

Goût fruité  
sans sucre



\* Chiffres issus de l'étude Post Market Survey Melisana Suisse.

Dispositif médical.

melisana

## Que faut-il penser du diesel?

**D**ans les années 1990, l'objectif poursuivi notamment par les autorités européennes était la réduction des émissions de CO<sub>2</sub>, qui, comme on le sait, est un gaz à effet de serre. Le développement d'une technologie diesel à injection directe à très haute pression permettant une moindre consommation, conjugué à de fortes incitations fiscales, a conduit à une diésélisation généralisée du parc automobile.

La composition des émissions diesel a changé à partir de 2011 avec la mise en place des filtres à particules. Néanmoins, ces filtres n'arrêtent pas toutes les particules les plus fines et génèrent davantage d'oxydes d'azote. Or, en termes d'effets sur la santé, on sait que, entre autres exemples, l'interaction particules-pollens est fonction du nombre de particules, lequel est, à masse égale de particules, proportionnel à l'inverse du cube du rayon des particules (considérées par simplification comme des sphères) et que la réactivité des particules, notamment sur les voies respiratoires ou dans le système cardiovasculaire, est fonction de leur surface, proportionnelle à l'inverse du carré du rayon des particules.

Le moteur diesel n'a cependant pas l'apanage de la pollution particulaire ni de l'émission de composés organiques volatils, qui sont également émis par les moteurs à essence et le chauffage au bois à foyer ouvert.

Le parc diesel commence à se réduire (60% des véhicules neufs en 2015 contre 79% en 2008 selon la FEBIAC). La diminution de la consommation des nouveaux véhicules à essence et l'évolution de la taxation des combustibles rendent moins attractif l'achat d'un véhicule diesel.

Les effets sanitaires sont beaucoup mieux connus grâce à des études épidémiologiques puissantes s'appuyant sur des effectifs importants. On décrit ainsi de «nouveaux» effets sanitaires (sur la croissance, la reproduction, le risque thrombotique ou diabétique) qui passaient jusqu'alors inaperçus avec les méthodes épidémiologiques traditionnelles.

15% des nouveaux cas d'asthme et de cancer bronchique seraient liés à la pollution atmosphérique.

Les effets à long terme sont observés alors que les normes en vigueur sur la qualité de l'air sont en général respectées, ce qui signifie que chez certains individus, même de faibles doses peuvent être toxiques. De plus, il existe des effets de la pollution dès les concentrations les plus faibles, et il ne semble pas exister de seuil protecteur en deçà duquel il n'est plus observé d'effet sanitaire.

Typiquement dans des zones urbaines, on observe une augmentation de 9% du risque de décéder d'une pathologie cardio-pulmonaire pour un incrément de 10µg/m<sup>3</sup> de particules fines et de 4% pour un incrément de 10ppb d'ozone. Plusieurs études de cohortes américaines et européennes suggèrent aussi une augmentation significative du risque de cancer du poumon, bien qu'inférieure à celle causée par

le tabac: un accroissement de la pollution particulaire de 10µg/m<sup>3</sup> est associé à un risque relatif significatif de 1,1 à 1,5. Une méta-analyse a estimé entre 15 et 21% l'augmentation du risque de décès par cancer du poumon pour chaque augmentation de 10µg/m<sup>3</sup> des PM<sub>2,5</sub>. Les effluents diesel sont particulièrement suspects.

Il a été calculé que la pollution atmosphérique, notamment particulaire, réduit l'espérance de vie de l'ordre de 6 à 8 mois chez les citadins (français). Le rapport *Baseline scenario for the clean air for Europe analysis* (CAFE) – établi pour le compte de la Commission européenne – estime que 100.000 décès prématurés et 725.000 années de vie perdues par an sont attribuables aux particules fines en Europe (toutes pathologies confondues).

A l'inverse, on a pu mettre en évidence l'effet bénéfique de la réduction de la pollution particulaire de fond sur la croissance pulmonaire d'adolescents, sur la mortalité respiratoire et sur l'espérance de vie en général.

### CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS CONCERNANT LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

Contrairement à ce que suggèrent les brusques montées de température médiatique à l'occasion de «pics» de pollution, c'est bien la pollution «de fond» (c'est-à-dire chronique, au jour le jour sur le long terme) qui a l'impact sanitaire le plus fort. Pour autant, il est du devoir du médecin d'informer ses patients à l'occasion des épisodes car certains sont plus vulnérables. Il s'agit des personnes souffrant de pathologies cardiovasculaires, des insuffisants cardiaques ou respiratoires, des asthmatiques, mais aussi des femmes enceintes, des nourrissons et des jeunes enfants (l'âge de la crèche ou de la maternelle), ainsi que toute personne se reconnaissant comme sensible lors des pics de pollution et dont les symptômes apparaissent ou sont amplifiés lors de tels épisodes.

L'activité physique et sportive impliquant une hyperventilation est déconseillée lors des pics de pollution et au voisinage des voies à grande circulation.

Il n'y a pas lieu de garder les enfants à la maison en cas de pic de pollution, notamment du fait de la présence de polluants domestiques, en premier lieu le tabagisme passif. Les personnes identifiées comme «sensibles» de par leur âge ou leur état de santé font l'objet de conseils plus restrictifs.

Bien entendu, les patients sous traitement, en particulier à visée respiratoire et cardiaque, veilleront à bien suivre leur prescription et à consulter si des symptômes apparaissent (par exemple fatigue, mal de gorge, nez bouché, toux, essoufflement, sifflements, palpitations). ■

#### Référence

1. Charpin D, et al. Revue des Maladies Respiratoires 2016;33:484-508.

**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Duloxetine Mylan 30 mg, gélules gastro-résistantes. Duloxetine Mylan 60 mg, gélules gastro-résistantes. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Gélules 30 mg: Chaque gélule contient 30 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). **Excipients à effet notable:** Chaque gélule contient 62,1 mg de saccharose. Gélules 60 mg: Chaque gélule contient 60 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). **Excipients à effet notable:** Chaque gélule contient 124,2 mg de saccharose. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Gélule gastro-résistante. Gélules 30 mg: Tête opaque de couleur bleue et corps opaque de couleur blanche d'environ 15,9 mm, avec la mention « MYLAN » au-dessus de « DL 30 » imprimée à l'encre dorée sur la tête et le corps. Gélules 60 mg: Tête opaque de couleur bleue et corps opaque de couleur jaune d'environ 21,7 mm, avec la mention « MYLAN » au-dessus de « DL 60 » imprimée à l'encre blanche sur la tête et le corps. **DONNEES CLINIQUES:** Indications thérapeutiques: Traitement du trouble dépressif majeur. Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique. Traitement du trouble anxieux généralisé. Duloxetine Mylan est indiqué chez l'adulte. Posologie et mode d'administration: **Posologie:** **Trouble dépressif majeur:** La posologie initiale est recommandée pour le maintien de la réponse est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Des posologies supérieures à 60 mg par jour en une prise, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, ont été évaluées, en terme de sécurité d'emploi, lors des études cliniques. Toutefois, l'intérêt d'une augmentation posologique chez les patients ne répondant pas à la dose initiale recommandée n'est pas établi. La réponse thérapeutique apparaît généralement après 2-4 semaines de traitement. Après obtention de l'effet thérapeutique attendu, il est recommandé de poursuivre le traitement plusieurs mois afin de prévenir les rechutes. Chez les patients répondant à la duloxétine, et présentant des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs répétés, la poursuite à long terme du traitement peut être envisagée, à une posologie de 60 à 120 mg/jour. **Trouble anxieux généralisé:** La posologie initiale recommandée chez les patients présentant un trouble anxieux généralisé est de 30 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Chez les patients ayant une réponse insuffisante, la dose devra être augmentée à 60 mg, qui est la dose d'entretien habituelle chez la plupart des patients. Chez les patients présentant un trouble dépressif majeur associé, la posologie initiale comme d'entretien est de 60 mg une fois par jour (veuillez également lire les recommandations de posologie ci-dessus). Des doses allant jusqu'à 120 mg par jour se sont montrées efficaces et leur sécurité d'emploi a été évaluée dans des essais cliniques. Chez les patients présentant une réponse insuffisante à la dose de 60 mg, une augmentation de doses jusqu'à 90 mg ou 120 mg peut donc être envisagée. L'augmentation des doses doit être basée sur la réponse clinique et la tolérance. Après consolidation de la réponse, il est recommandé de continuer le traitement pendant plusieurs mois afin d'éviter une rechute. **Douleur neuropathique diabétique périphérique:** La posologie initiale et d'entretien recommandée est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. La sécurité d'utilisation de posologies supérieures à 60 mg une fois par jour, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, administrées en plusieurs prises équivalentes, a été évaluée au cours des essais cliniques. Les concentrations plasmatiques de duloxétine ont montré une grande variabilité inter-individuelle. De ce fait, chez certains patients, en cas de réponse insuffisante à la dose de 60 mg, la posologie pourra être augmentée. La réponse au traitement devra être évaluée après 2 mois. Chez les patients ayant une réponse initiale insuffisante, une réponse au traitement au-delà de cette période est peu probable. Le bénéfice thérapeutique devra être réévalué régulièrement (au moins tous les 3 mois). **Populations particulières: Sujets âgés:** Aucune adaptation posologique sur la seule base de l'âge n'est nécessaire chez le sujet âgé. Cependant, comme pour tout médicament, la prudence s'impose chez le sujet âgé, principalement avec Duloxetine Mylan à la posologie de 120 mg par jour pour le trouble dépressif majeur ou le trouble anxieux généralisé, du fait de données limitées. **Insuffisance hépatique:** Duloxetine Mylan ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une pathologie hépatique entraînant une insuffisance hépatique. **Insuffisance rénale:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clearance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min). Duloxetine Mylan ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/min). **Population pédiatrique:** La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans le traitement du trouble dépressif majeur en raison de problèmes de sécurité et d'efficacité. La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement du trouble anxieux généralisé chez les patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique n'ont pas fait l'objet d'étude. Aucune donnée n'est disponible. **Arrêt du traitement:** L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par Duloxetine Mylan, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage. Si des symptômes non tolérables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif. **Mode d'administration:** Voie orale. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés. Association aux inhibiteurs de la mono-amine oxydase (MAO) non sélectifs, irréversibles. Maladie hépatique entraînant une insuffisance hépatique. Association à la fluvoxamine, à la ciprofloxacine ou à l'énoxacine (inhibiteurs puissants du CYP1A2), associations entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de duloxétine. Insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/min). L'instauration du traitement par Duloxetine Mylan est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle non équilibrée qui pourrait les exposer à un risque potentiel de crise hypertensive. **Effets indésirables:** a. **Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Duloxetine Mylan ont été: nausées, céphalées, sécheresse de la bouche, somnolence et sensations vertigineuses. Toutefois, la majorité des effets indésirables fréquents étaient d'intensité légère à modérée, débutant généralement en début de traitement et tendant à s'estomper malgré la poursuite du traitement. b. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Le tableau 1 présente les effets indésirables observés à partir de la notification spontanée et lors des études cliniques contrôlées versus placebo. **Tableau 1: Effets indésirables:** Estimation de fréquence: Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. **Infections et infections:** Peu fréquent: Laryngite. **Affections du système immunitaire:** Rare: Réaction anaphylactique, manifestations d'hypersensibilité. **Affections endocriniennes:** Rare: hypothyroïdie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent: baisse de l'appétit. **Peu fréquent:** hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques). **Rare:** déshydratation, hyponatrémie, SIADH. **Affections psychiatriques:** Fréquent: insomnie, agitation, baisse de la libido, anxiété, orgasmes anormaux, rêves anormaux. **Peu fréquent:** idées suicidaires<sup>2,7</sup>, troubles du sommeil, bruxisme, désorientation, apathie. **Rare:** comportements suici-

Conditionnement	Prix public <sup>1</sup>	Ticket modérateur	
		Omnia	Autre
30 mg x 28	€ 13,24	€ 1,82	€ 3,03
30 mg x 98	€ 33,66	€ 5,34	€ 8,98
60 mg x 28	€ 18,50	€ 2,90	€ 4,84
60 mg x 98	€ 41,19	€ 6,40	€ 10,78

<sup>1</sup> Prix valables depuis le 1/04/2017

Avantageux pour votre profil de prescription



S'ouvrir à de plus larges horizons

Générique de Cymbalta®

# Duloxetine Mylan

disponible en 30 mg x 28 et 98 gél. & 60 mg x 28 et 98 gél.

**Mylan**  
Better Health  
for a Better World

daires<sup>5,7</sup>, manie, hallucinations, agressivité et colère<sup>4</sup>. **Affections du système nerveux:** Très fréquent: céphalées, somnolence. Fréquent: sensations vertigineuses, léthargie, tremblements, paresthésies. Peu fréquent: myoclonies, akathisie<sup>2</sup>, nervosité, trouble de l'attention, dysgueusie, dyskinésie, syndrome des jambes sans repos, sommeil de mauvaise qualité. Rare: syndrome sérotoninergique<sup>6</sup>, convulsions<sup>3</sup>, agitation psychomotrice<sup>6</sup>, symptômes extrapyramidaux<sup>4</sup>. **Affections oculaires:** Fréquent: vision floue. Peu fréquent: mydriase, troubles visuels. Rare: glaucome. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Fréquent: acouphènes<sup>1</sup>. Peu fréquent: vertiges, otalgies. **Affections cardiaques:** Fréquent: palpitations. Peu fréquent: tachycardie, arythmie supraventriculaire, principalement à type de fibrillation auriculaire. **Affections vasculaires:** Fréquent: augmentation de la pression artérielle, bouffées de chaleur. Peu fréquent: syncope<sup>2</sup>, hypertension<sup>2</sup>, hypotension orthostatique<sup>2</sup>, froid des extrémités. Rare: Crise hypertensive<sup>6</sup>. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Fréquent: bâillements. Peu fréquent: gêne pharyngée, épistaxis. **Affections gastro-intestinales:** Très fréquent: nausées, sécheresse de la bouche. Fréquent: constipation, diarrhée, douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, flatulence. Peu fréquent: hémorragie gastro-intestinale<sup>6</sup>, gastro-entérite, éructation, gastrite, dysphagie. Rare: stomatite, émission de sang dans les selles, halitose, colite microscopique<sup>6</sup>. **Affections hépatobiliaires:** Fréquent: hépatite, augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), atteinte hépatique aiguë. Rare: insuffisance hépatique<sup>6</sup>, ictère<sup>6</sup>. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquent: hypersudation, éruption cutanée. Peu fréquent: sueurs nocturnes, urticaire, dermatite de contact, sueurs froides, réactions de photosensibilité, augmentation de la tendance aux ecchymoses. Rare: syndrome de Stevens-Johnson<sup>6</sup>, oedème de Quincke<sup>6</sup>. Très rare: Vasculite cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Fréquent: douleurs musculo-squelettiques, spasmes musculaires. Peu fréquent: tension musculaire, contractions musculaires. Rare: trismus. **Affections du rein et des voies urinaires:** Fréquent: dysurie, pollakiurie. Peu fréquent: rétention urinaire, saleté mictonnelle, nocturie, polyurie, baisse du débit urinaire. Rare: odeur anormale de l'urine. **Affections des organes de reproduction et du sein:** Fréquent: dysfonction érectile, trouble de l'éjaculation, éjaculation retardée. Peu fréquent: hémorragie gynécologique, troubles menstruels, dysfonctionnement sexuel, douleur testiculaire. Rare: symptômes ménopausiques, galactorrhée, hyperprolactinémie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: chutes<sup>6</sup>, fatigue. Peu fréquent: douleur thoracique<sup>6</sup>, sensations anormales, sensation de froid, soif, frissons, malaise, sensation de chaud, trouble de la marche. **Investigations:** Fréquent: perte de poids. Peu fréquent: prise de poids, augmentation de la créatinine phosphokinase sérique (CPK), hyperkaliémie. Rare: hypercholestérolémie. <sup>1</sup> Des cas de convulsions et d'acouphènes ont également été rapportés après arrêt du traitement. <sup>2</sup> Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés particulièrement en début de traitement. <sup>3</sup> Des cas d'agressivité et de colère ont été rapportés en particulier en début de traitement ou après son arrêt. <sup>4</sup> Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la duloxétine ou juste après son arrêt. <sup>5</sup> Fréquence estimée sur la base des effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation; non observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. <sup>6</sup> Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo. <sup>7</sup> Les chutes étaient plus fréquentes chez les sujets âgés (≥ 65 ans). <sup>8</sup> Fréquence estimée sur la base des données de tous les essais cliniques. c. **Description d'effets indésirables spécifiques:** L'arrêt du traitement par duloxétine (particulièrement s'il est brutal) induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées sont les suivantes: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésie) ou sensations de décharge électrique, en particulier dans la tête), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves agités), fatigue, somnolence, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, myalgies, irritabilité, diarrhée, hyperhidrose et vertiges. Généralement, pour les ISRS et les IRSNA, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolus, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par duloxétine n'est plus nécessaire. Lors de la phase aiguë de 12 semaines de trois essais cliniques étudiant la duloxétine chez les patients souffrant de trouble neuropathique diabétique, des augmentations faibles, mais statistiquement significatives de la glycémie à jeun ont été observées chez les patients sous duloxétine. La valeur de l'HbA1c est restée stable chez les patients traités par placebo et chez les patients traités par duloxétine. Dans la phase d'extension de ces essais, qui s'est prolongée jusqu'à 52 semaines, la valeur de l'HbA1c a augmenté dans les groupes duloxétine et traitement usuel, mais l'augmentation moyenne était de 0,3% plus importante dans le groupe duloxétine. Il y a eu également une faible augmentation de la glycémie à jeun et du cholestérol total dans le groupe duloxétine alors que les tests en laboratoire montrent une légère diminution de ces paramètres dans le groupe traitement usuel. L'intervalle QT - corrigé en fonction de la fréquence cardiaque - chez les patients sous duloxétine n'était pas différent de celui observé chez les patients sous placebo. La mesure des intervalles QT, PR, QRS ou QTcB n'a montré aucune différence clinique significative entre les groupes duloxétine et placebo. d. **Population pédiatrique:** Au total, 509 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble dépressif majeur et 241 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble anxieux généralisé ont été traités par duloxétine dans des études cliniques. De façon générale, le profil des effets indésirables de la duloxétine chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez l'adulte. Dans des études cliniques, un total de 467 patients pédiatriques randomisés recevant de la duloxétine ont présenté une diminution moyenne du poids de 0,1 kg à 10 semaines comparativement à une augmentation moyenne de 0,9 kg chez les 353 patients traités avec le placebo. Par la suite, sur une période d'extension de quatre à six mois, ces patients ont eu, en moyenne, tendance à retrouver leur percentile de poids initial attendu, sur la base des données de populations du même âge et de même sexe. Dans des études allant jusqu'à 9 mois, une diminution moyenne de 1% de leur percentile de taille (diminution de 2% chez les enfants (7-11 ans) et une augmentation de 0,3% chez les adolescents (12-17 ans) ont été observées chez les patients pédiatriques traités avec la duloxétine. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail: [adversedrugreactions@afag-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afag-afmps.be). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Generics (UK) Limited, Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Royaume-Uni. **NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHE:** Gélules 30 mg: EU/1/15/1010/01, EU/1/15/1010/02, EU/1/15/1010/003, EU/1/15/1010/004, EU/1/15/1010/005, EU/1/15/1010/006, EU/1/15/1010/007, EU/1/15/1010/008, EU/1/15/1010/009, EU/1/15/1010/010, EU/1/15/1010/021, EU/1/15/1010/022, EU/1/15/1010/023, EU/1/15/1010/024, EU/1/15/1010/025, EU/1/15/1010/026, EU/1/15/1010/027, EU/1/15/1010/028, EU/1/15/1010/037 et EU/1/15/1010/038. Gélules 60 mg: EU/1/15/1010/011, EU/1/15/1010/012, EU/1/15/1010/013, EU/1/15/1010/014, EU/1/15/1010/015, EU/1/15/1010/016, EU/1/15/1010/017, EU/1/15/1010/018, EU/1/15/1010/019, EU/1/15/1010/020, EU/1/15/1010/029, EU/1/15/1010/030, EU/1/15/1010/031, EU/1/15/1010/032, EU/1/15/1010/033, EU/1/15/1010/034, EU/1/15/1010/035, EU/1/15/1010/036, EU/1/15/1010/039 et EU/1/15/1010/040. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 10/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. Copyright 2017 Mylan Inc. - 2017-MYLAN-FR 001 - Date of creation/review: 04/2017

# MAIGRIR...

## AVEC UN BALLON?

Dr Martin Cordemans

Lors du symposium sur la transplantation hépatique qui s'est tenu en octobre 2016 à l'UCL, une étude basée sur un concept «bariatrique» nouveau (du moins pour moi), aussi simple qu'étonnant, a été présentée. L'idée est venue d'Inde et avait manifestement déjà été publiée en avril 2016: un ballon.

**C**ette étude a été menée auprès de patients souffrant d'obésité morbide et d'une cirrhose hépatique, qui devaient impérativement et urgemment perdre du poids avant une intervention (transplantation hépatique). Un ballon est introduit dans l'estomac par le biais d'une procédure mini-invasive. Ce ballon est gonflé via le gastroscopie, ce qui réduit effectivement le volume de l'estomac. L'étude avait pour but d'évaluer si le ballon intragastrique était une méthode sûre et efficace pour faire perdre du poids à ces patients (**Figure 1**).

Un ballon a été mis en place chez 8 patients de plus de 18 ans. Ceux-ci présentaient un IMC supérieur à 35 et figuraient sur une liste d'attente en vue d'une transplantation hépatique (et ne présentaient pas de varices gastriques). Ces patients avaient par ailleurs déjà fait l'objet d'une prise en charge non invasive de l'obésité, qui avait échoué. Le ballon a dû être retiré prématurément chez 3 patients. Chez ceux qui ont pu conserver le ballon, une perte pondérale moyenne de 15kg en 6 mois a été enregistrée. Après leur perte de poids, ces patients ont subi avec succès une transplantation hépatique. Les patients ont tous souffert de nausées et de vomissements transitoires. Chez un des patients, la taille du ballon a dû être réduite, mais ce dernier a pu rester en place.

Voici donc une idée simple, mais ingénieuse. Si les études ultérieures confirment la sécurité et l'efficacité de cette technique, mais surtout la bonne tolérance de cette intervention mini-invasive et facilement réversible, un

Figure 1:

Traitement par ballon intragastrique.



nouvel outil pourra peut-être venir compléter l'arsenal bariatrique.

Il va de soi que de plus amples études sont nécessaires, mais je présume que bon nombre de personnes seraient prêtes à se faire poser un ballon, dans ce contexte... ■

#### Référence

1. Chaudary et al. Intra-gastric balloon as a novel modality for weight loss in patients with cirrhosis and morbid obesity awaiting liver transplantation. *Indian J Gastroenterol* 2016 Apr 13.

**NEW**

**LIPERTANCE<sup>®</sup>**

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

**NEW**

**BIPRESSIL<sup>®</sup>**

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

**TRIPLIXAM<sup>®</sup>**

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

**COVERAM<sup>®</sup>**

perindopril arginine / amlodipine

**COVERSYL PLUS<sup>®</sup>**

perindopril arginine / indapamide

**Preterax<sup>®</sup>**

perindopril arginine / indapamide

**COVERSYL<sup>®</sup>**

perindopril arginine



D'ACCORDS

# L'Ossau Iraty

A la fois basque et béarnaise, la tomme montagnarde se fabrique dans la vallée d'Ossau et le plateau arboré d'Iraty, entre les villages d'Olorons-Sainte-Marie et Laruns, au sud de Pau. Issu d'un savoir-faire agropastoral, ce fromage semble remonter à la nuit des temps. Au 15<sup>e</sup> siècle, son aptitude à la garde en faisait une monnaie d'échange dans de nombreux contrats de vente ou de location.

**C**e sont les brebis de races Manech tête noire et tête rousse, ainsi que les basco-béarnaises qui fournissent le lait de ce fromage ancestral. Pâte pressée non cuite, il se présente sous la forme d'un cylindre à talon droit ou légèrement convexe. Sa croûte va du jaune

orangé au gris. Les Ossau Iraty fermiers – il y a plus de 130 producteurs – se fabriquent exclusivement au lait cru, tandis que la dizaine de laiteries peut traiter le lait thermiquement ou le laisser cru. Quant au poids, le type basque pèse de 2 à 3kg, sa pâte est ferme. Le béarnais, plus moelleux et plus gros, va de 4 à 5kg, mais peut atteindre les 7kg. Son affinage demande un minimum de 3 mois en cave humide, et peut allègrement aller jusqu'à 1 an, voire plus. Selon son goût, on le consommera jeune à la pâte blanche, ferme, mais fondante, ou vieux, à la pâte jaunie, cassante et aux parfums affirmés.

L'Ossau Iraty, reconnu AOC depuis 1980 et AOP depuis 1996, est à ce jour la seule appellation fromagère d'origine contrôlée des Pyrénées. Son territoire de production comprend la zone montagneuse et en coteaux des Pyrénées-Atlantiques et une petite partie des Hautes-Pyrénées.

L'Ossau Iraty s'accorde facilement avec les vins blancs et rouges.

## **Pessac-Léognan blanc 2014 Château de France**

Transparence jaune pâle aux reflets verts diaphanes; mousse dodue et fraîche, bourgeons de cassis, fougère et fleurs de pêcher. Voilà notre fromage répandant mille effluves épicés, floraux et fruités. Pomme et poire, églantine et poivre, rhubarbe et citron, armoise et verveine donnent leur goût à sa chair encore tendre. Il offre au vin, en échange, un cristal de sel croquant au goût de pierres cassées qui renforce son assise minérale.



[www.chateau-de-france.com](http://www.chateau-de-france.com)

Importé par  
[www.topwijnen.be](http://www.topwijnen.be) (8640 Oostvleteren),  
[www.cavesdomaines.be](http://www.cavesdomaines.be) (7700 Mouscron),  
[www.vinifine.be](http://www.vinifine.be)



### L'Intégrale 2014 Côte Roannaise Domaine des Pothiers

Habillé de pourpre violacé, il libère un noyau de cerise, un grain de sureau, de la pierre et un aérien parfum de violette. Voyant arriver le montagnard, il se fait un temps amer, teinté de gentiane. La rencontre chaleureuse qui s'ensuit fait d'un trait de crème aux champignons disparaître le semblant d'hésitation. Ces accolades font naître des richesses insoupçonnées par les deux partenaires générées. Fleurs, fruits blancs et rouges mêlés, épices douces et plus fortes, grain minéral viennent sublimer le goût fort de la pâte rendue cassante par l'âge.

**Marc Vanhellemont**

[www.domainedespothiers.com](http://www.domainedespothiers.com)

Importé par  
[www.rob-cellar.be](http://www.rob-cellar.be) (1150 Woluwé-Saint-Pierre),  
[www.lesventsanges.be](http://www.lesventsanges.be) (1457 Nil Saint Vincent),  
[www.uvinum.be](http://www.uvinum.be),  
<http://hhvins.com> (6690 Vielsalm),  
[www.pouletvins.be](http://www.pouletvins.be) (1080 Bruxelles),  
[www.saka20.com](http://www.saka20.com) (6030 Marchienne-au-Pont)

# Bactobuccal

*Lactobacillus rhamnosus* VES 001

➔ Équilibre buccal

- ✓ BREVETÉ
- ✓ GRANULES ORODISPERSIBLES

Souches de *Lactobacillus rhamnosus* VES 001



21 sticks : 18,50 €

\* C. Dumont<sup>1</sup>, D. Tiels, H. Levie, C. Cornil, V. Michel, J-P Warzée<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de Gériatrie, Grand Hôpital de Charleroi, 6061 Montignies-sur-Sambre, Belgique

<sup>2</sup> Ligue Scientifique Européenne de Probiotiques





# Audi S5

## L'HÉRITIÈRE

Le coupé A5 est sans doute l'un des modèles les plus emblématiques au sein de la gamme Audi. Car c'est lui qui perpétue l'héritage sportif depuis 1970 et l'Audi 100S. Un monument qui prend encore une autre dimension dans sa version S5, forte de 354ch.

**P**

lus que le coupé TT et la R8 qui sont plus récents, c'est le coupé A5 qui incarne le mieux l'héritage sportif d'Audi. Car ses origines remontent à 1970 et à l'Audi 100S, modèle remplacé par la suite par le mythique coupé GT puis par l'Audi 80 et enfin par le coupé A5, dont la première mouture remonte déjà à 2007. Chose exceptionnelle:

ce dernier a connu une carrière longue de 10 années, ce qui en fait d'emblée une valeur sûre. En toute logique, la deuxième génération qui nous arrive aujourd'hui perpétue les traditions d'esthétisme et de performances inhérentes à cette lignée, et en particulier lorsqu'on considère la version S5 qui peut s'enorgueillir d'un V6 flambant neuf. Ce dernier propose 354ch, ce qui en fait déjà une catapulte. Mais aussi une antichambre. Car il y aura bientôt encore mieux: une RS5 de 450ch dotée d'un groupe motopropulseur amputé de 2 cylindres, à savoir un V6 de 2,9l au lieu du V8 de 4,2l. On n'arrête pas le progrès!

### DÉSORMAIS TURBO

Cette S5 nouveau cru recourt à un V6 suralimenté. Comme la précédente? Pas du tout! La nouvelle abandonne la suralimentation par compresseur volumétrique au profit de turbocompresseurs moins gourmands en carburant (le compresseur volumétrique fonctionne dès le ralenti, ce qui n'est pas le cas d'un turbo). Cette seule différence a obligé les motoristes à revoir de fond en comble le 6 cylindres. Sur le papier, seules les cotes de ses chambres restent identiques (84,5mm d'alésage et 89mm de course), tout le reste étant nouveau. Ce sont, en effet, quelque 800 nouvelles pièces qui ont dû être usinées.

Sur le papier, tout cela ne fait évoluer la puissance que de 21ch (354 contre 333 précédemment), mais pour une valeur de couple qui progresse de 60Nm, soit 500Nm aujourd'hui obtenus au régime ultra-bas de 1.350tr/min. Une prouesse qui nous promet déjà une disponibilité hors normes et un 0 à 100km/h exécuté



### Les chiffres

Prix: 63.500€  
 Puissance: 354ch  
 Couple: 500Nm dès 1.350tr/min  
 CO<sub>2</sub>: 166-170g/km (selon les roues retenues)  
 0 à 100km/h: 4,7sec



Moteur réussi  
 Comportement en progrès, plaisir de conduite  
 Finition de référence



Prix de plus en plus élevé  
 Options nombreuses  
 Fiscalité lourde

## La nouvelle S5 revendique un bilan de 7,3l/100km pour 166g/km de CO<sub>2</sub>. Ça aussi, ça fait plaisir.

en seulement 4,7s. Et ce n'est pas au prix d'une consommation en hausse. Que du contraire: la nouvelle S5 revendique un bilan de 7,3l/100km pour 166g/km de CO<sub>2</sub>. Ça aussi, ça fait plaisir.

### 4 OU 8?

Le V6 n'est pas la seule modification de cette S5. Outre une nouvelle plate-forme plus légère et rigide (MLB), l'ancienne boîte robotisée S-Tronic à 7 rapports cède sa place à une classique unité automatique (à convertisseur de couple) à 8 vitesses. Un choix technique qui doit avoir été dicté par une meilleure fiabilité sur le long terme, mais aussi vraisemblablement par un plus grand confort de marche. Car, soyons honnête, la S-Tronic 7 s'est toujours caractérisée par de nombreux à-coups. Pour le reste, la puissance s'avère toujours distribuée aux 4 roues via une transmission intégrale permanente qui privilégie l'essieu arrière (répartition de 40%-60%) afin de soigner l'équilibre général de la voiture.

Et ça marche! La S5 se caractérise par une double personnalité, permettant à la fois de rouler tranquillement dans le trafic, un peu comme avec un coupé 2 litres TFSi – la noblesse du V6 en plus – ou, au contraire, couteau entre les dents sur les routes tortueuses de notre arrière-pays.

Il suffit, pour jouir des pleines capacités de la belle, de presser sur l'interrupteur du mode de conduite et de choisir la position Dynamic pour voir alors la S5 se faire joueuse, voire provocante. La sonorité du V6 devient d'ailleurs plus sourde et présente, la réponse du moteur davantage franche et directe, les amortisseurs tout comme l'assistance de direction se raffermissent pour atteindre le niveau de rigueur requis pour l'exercice. Tandis que la boîte égrène alors les rapports avec une rare vivacité et ponctue les rétrogradages de doubles débrayages magistraux. Bonheur! Et quelle cohérence, le coupé ne devenant jamais scabreux. D'ailleurs, il conserve une superbe efficacité grâce à ses 4 roues motrices et son assiette abaissée. En outre, les commandes apparaissent bien plus communicatives que sur l'ancien modèle. Voilà qui magnifie la conduite et, par la même occasion, notre plaisir. C'est clair: ce coupé S5 fait définitivement partie des valeurs sûres. Aujourd'hui comme demain.

Texte Arnaud Dellicour - Photos Audi

Conditionnement	Prix Public
Daylette® 3x24+4	26,07 €
Daylette® 6x24+4	43,01 €
Daylette® 13x24+4	81,30 €

# Le confort au quotidien

# Daylette®

0,02 mg éthynylestradiol/3 mg drospirénone

20 EE

Contraception orale faiblement dosée

24+4

Prise en continu

-30%

Prix avantageux\*

**DENOMINATION DU MEDICAMENT** Daylette 0,02 mg/3 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 24 comprimés pelliculés (actifs) blancs à presque blancs : Chaque comprimé pelliculé contient 0,02 mg d'éthynylestradiol et 3 mg de drospirénone. 4 comprimés pelliculés verts placebos (inactifs) : Le comprimé ne contient aucune substance active. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Contraception orale. La décision de prescrire Daylette doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Daylette en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Voie d'administration : Voie orale **Posologie Comment prendre Daylette** Les comprimés doivent être pris chaque jour, à peu près au même moment, éventuellement avec un peu de liquide, en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette. La prise des comprimés doit se faire de façon continue. Prendre un comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs. Chaque plaquette suivante doit être commencée le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 ou 3 jours après avoir commencé à prendre les comprimés placebos verts (dernière rangée). Il se peut que cette hémorragie de privation ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante. **Comment commencer à utiliser Daylette** "Absence de contraception hormonale antérieure (au cours du mois précédent) : La prise des comprimés doit commencer le 1<sup>er</sup> jour du cycle menstruel normal de l'utilisatrice (c.-à-d. le premier jour de ses règles). "Relais d'une méthode contraceptive hormonale combinée (pilule progestative seule, injection, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif : L'utilisatrice peut passer à Daylette à tout moment du cycle s'il s'agit d'une pilule progestative seule (le jour du retrait pour l'implant ou le SIU, ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable) mais dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive de barrière pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés. "Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre : L'utilisatrice peut commencer Daylette immédiatement. Dans ce cas, aucune autre méthode contraceptive n'est nécessaire. "Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre : Il sera conseillé aux femmes de commencer 21 à 28 jours après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser en plus une méthode contraceptive de barrière pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient d'exclure une éventuelle grossesse avant le début effectif de la prise du COC ou d'attendre les premières règles. "En cas d'allaitement, voir notice. **Conduite à tenir en cas de comprimés oubliés** : Les comprimés oubliés (comprimés verts) de la dernière (4<sup>ème</sup>) rangée de la plaquette peuvent être éliminés. Cependant, ces comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non intentionnelle de la période sous placebo. Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas d'oubli de comprimés actifs : Si l'oubli du comprimé est constaté **moins de 24 heures** après l'heure habituelle de la prise, la protection contraceptive n'est pas diminuée. L'utilisatrice devra prendre le comprimé oublié dès qu'elle constate l'oubli et prendre les comprimés suivants comme d'habitude. Si l'oubli du comprimé est constaté **plus de 24 heures** après l'heure habituelle de la prise, la protection contraceptive peut être diminuée. La conduite à tenir en cas d'oubli de comprimé sera guidée par les deux règles de base suivantes : 1. la durée recommandée pour l'intervalle de comprimés sans hormone est de 4 jours, la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours. 2. jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien. Par conséquent, les conseils suivants pourront être donnés pour la prise quotidienne : "Jour 1 à 7 : L'utilisatrice devra prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. En outre, une méthode contraceptive de barrière (par exemple un préservatif) devra être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est important et plus l'oubli est proche de la phase placebo, plus le risque de grossesse est élevé. "Jour 8 à 14 : L'utilisatrice devra prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il conviendra de recommander à l'utilisatrice de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours. "Jour 15 à 24 : Le risque de diminution de la fiabilité est imminent en raison de la phase placebo. Il est cependant possible d'empêcher la diminution de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'utiliser des mesures contraceptives complémentaires si l'une des deux règles ci-dessous est respectée, tant que tous les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, l'utilisatrice devra suivre la prise de ces deux options et utiliser également une protection complémentaire au cours des 7 jours suivants. 1. L'utilisatrice devra prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle jusqu'à avoir terminé les comprimés actifs de la plaquette. Les 4 comprimés placebos verts de la dernière rangée de la plaquette doivent être jetés. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement. Il est peu probable que l'utilisatrice ait des règles avant la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais elle peut avoir des « spotting » ou des métrorragies pendant les jours de prise de comprimés. 2. Il est également possible de recommander à l'utilisatrice d'arrêter la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Dans ce cas, elle devra alors prendre les comprimés placebos verts de la dernière rangée pendant 4 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, et commencera ensuite la nouvelle plaquette. Si l'utilisatrice a oublié plusieurs comprimés et que par la suite, ses règles ne surviennent pas au cours de la phase placebo, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. **Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux** En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple des vomissements ou une diarrhée), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises. Si des vomissements surviennent dans les 3 ou 4 heures suivant la prise d'un comprimé actif, un nouveau comprimé (de remplacement) devra être pris dès que possible. Le nouveau comprimé devra si possible être pris dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés à la rubrique « Conduite à tenir en cas de comprimés oubliés », doivent s'appliquer. Si l'utilisatrice ne veut pas modifier son calendrier normal de prise des comprimés, elle devra prendre le ou les autres(s) comprimé(s) dans une autre plaquette. **Comment retarder une hémorragie de privation** Pour retarder ses règles, l'utilisatrice doit commencer une nouvelle plaquette de Daylette sans prendre les comprimés placebos de la plaquette en cours. Le report peut être prolongé aussi longtemps que désiré jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette. Au cours de ce report, des spotting ou métrorragies peuvent survenir. Daylette peut ensuite être repris normalement après la prise des comprimés placebos. Pour décaler ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel elle est habituée avec le schéma en cours, il convient de lui conseiller de raccourcir la durée de la phase placebo suivante d'autant de jours qu'elle le désire. Plus l'interruption sera courte, plus il y aura de risque qu'elle n'ait pas d'hémorragie de privation mais qu'elle présente des métrorragies ou des spotting au cours de la plaquette suivante (comme lors du report des règles). **CONTRE-INDICATIONS** Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. Si l'une de ces affections survient pour la première fois au cours de l'utilisation d'un CHC, le traitement devra être immédiatement interrompu. "Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients "Hypersensibilité aux arachides ou au soja "Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) ; Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque. "Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) : Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine) - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]) - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique). - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque sévère tel que : diabète avec symptômes vasculaires, hypertension artérielle sévère, dyslipoprotéïnémie sévère. "Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne se sont pas normalisées "Insuffisance rénale sévère ou aiguë "Présence ou antécédent de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) "Diagnostic ou suspicion de malignités dépendantes des stéroïdes sexuels (par exemple des organes génitaux ou des seins) "Saignements vaginaux sans diagnostic établi **EFFETS INDÉSIRABLES** Pour les effets indésirables sévères des COC, voir notice. Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de drospirénone/éthynylestradiol : Sur la base des essais cliniques, la liste ci-dessous décrit par fréquence les effets indésirables selon la classification système-organe MedDRA. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées. **Fréquent** (≥ 1/100 à < 1/10) : Labilité émotionnelle, Céphalées, Nausées, Douleurs mammaires, Métrorragie, Aménorrhée. **Peu fréquent** (≥ 1/1 000 à < 1/100) : Dépression, Nervosité, Etourdissements, Paresthésie, Somnolence, Migraine, Varices, Hypertension, Douleurs abdominales, Vomissements, Dyspepsie, Flatulence, Gastrite, Diarrhée, Acné, Prurit, Eruption cutanée, Douleur dorsale, Douleur aux extrémités, Crampes musculaires, Candidose vaginale, Douleur pelvienne, Augmentation du volume mammaire, Maladie fibrokystique du sein, Hémorragie utérine / vaginale, Pertes vaginales, Bouffées de chaleur, Vaginite, Troubles menstruels, Dysménorrhée, Hypoménoorrhée, Ménorragie, Sécheresse vaginale, Frottoirs cervical douloureux, Diminution de la libido, Asthénie, Augmentation de la sudation, Œdème (œdème généralisé, œdème périphérique, œdème facial), Prise de poids. **Rare** (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) : Candidose, Anémie, Thrombocytémie, Réaction allergique, Trouble endocrinien, Augmentation de l'appétit, Anorexie, Hyperkaliémie, Hyponatrémie, Anorgasmie, Insomnie, Vertige, Tremblements, Conjonctivite, Sécheresse oculaire, Troubles oculaires, Tachycardie, Thrombo-embolie veineuse (TEV), Thrombo-embolie artérielle (TEA), Phlébite, Troubles vasculaires, Syncope, Epistaxis, Distension abdominale, Troubles gastro-intestinaux, Répétition gastro-intestinale, Hernie hiatale, Candidose buccale, Constipation, Sécheresse buccale, Douleur biliaire, Cholécystite, Chloasma, Eczéma, Alopecie, Dermite acnéiforme, Sécheresse de la peau, Erythème noueux, Hypertrichose, Troubles cutanés, Vergetures, Dermate de contact, Dermate photosensible, Nodule cutané, Dyspareunie, Vulvovaginite, Saignement postcoïtal, Hémorragie de privation, Kyste mammaire, Hyperplasie mammaire, Néoplasie mammaire, Polype cervical, Atrophie de l'endomètre, Kyste ovarien, Augmentation de volume de l'utérus, Malaise, Perte de poids. **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)** : Hypersensibilité, Erythème polymorphe. "Les saignements irréguliers disparaissent généralement avec la poursuite du traitement **Description de certains effets indésirables particuliers** : Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails dans la notice. Les effets indésirables graves suivants ont été observés chez des utilisatrices de COC et sont également évoqués dans la notice Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : "accidents thromboemboliques veineux, "accidents thromboemboliques artériels, "hypertension, "tumeurs hépatiques ; "survenue ou aggravation d'affections pour lesquelles l'association avec le COC n'est pas prouvée de manière univoque : "dépression de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, icterhe cholestatique ; "chloasma ; "troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt des COC jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique ; "survenue ou aggravation des symptômes d'angiodème par les œstrogènes exogènes chez les femmes présentant un angiodème héréditaire. La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers du sein est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation de COC est inconnue. Pour plus d'informations, voir notice. **Interactions** : Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être la conséquence d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) ; e-mail : [adversedrugreactions@afgg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afgg-afmps.be) ; Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., Hongrie **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE414766 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01/2016. Date d'approbation du texte : 01/2016 – **SUR PRESCRIPTION MEDICALE** \*30% moins cher que le standard du marché 84880/FR, date of creation 09-2016, E.R. Isabelle De Walsche, Diegem



**GEDEON RICHTER**  
serving women since 1901

**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Clopidogrel Zentiva 75 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène sulfate). **Excipients à effet notoire :** Chaque comprimé contient 3 mg de lactose et 3,3 mg d'huile de ricin hydrogénée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Clopidogrel Zentiva 75 mg comprimés pelliculés. De couleur rose, ronds, biconvexes, gravés «75» sur une face et «1171» sur l'autre face. Indications thérapeutiques : Prévention des événements athéromotobiques : Le clopidogrel est indiqué : - chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie. - chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu : - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS). - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique. **Prévention des événements athéromotobiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire :** Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athéromotobiques et thromboemboliques, incluant l'AVC. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** - Chez l'adulte et chez le sujet âgé : 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne. - Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu : - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg et doit ensuite être poursuivi par une prise quotidienne de 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg (en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg). Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose d'AAS de 100 mg/j. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois. - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge de 300 mg, associé ou non à un traitement thrombolytique, et poursuivi par une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg en association à l'AAS. Chez les patients de plus de 75 ans le traitement par clopidogrel doit être initié sans dose de charge. L'association médicamenteuse doit être débutée le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivie pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte. Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le clopidogrel doit être administré en une prise quotidienne de 75 mg. L'AAS (75 à 100 mg par jour) doit être administré en association avec le clopidogrel, dès l'initiation du traitement. En cas d'oubli d'une prise : - si le patient s'en aperçoit moins de 12 heures après l'heure prévue de la prise : le patient doit prendre cette dose immédiatement puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle. - si le patient s'en aperçoit plus de 12 heures après l'heure prévue : le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle, sans doubler la dose. - Population pédiatrique : Le clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problèmes d'efficacité. - Chez l'insuffisant rénal : L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale. - Chez l'insuffisant hépatique : L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. **Mode d'administration :** Voie orale. Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas. **Contre-indications :** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2 ou à la rubrique 6.1. - Insuffisance hépatique sévère. - Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de tolérance :** La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 44 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 12 000 ont été traités pendant un an ou plus. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est montrée globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A sont présentés ci-après. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés. Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement. Dans CAPRIE, chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale de saignements a été de 9,3%. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS. Dans CURE, il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel + AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronaire chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie. Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6% pour le groupe clopidogrel + AAS et de 6,3% pour le groupe placebo + AAS. Dans CLARITY, une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS vs le groupe placebo + AAS. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les 2 groupes. Ceci était homogène dans les sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine. Dans COMMIT, le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes. Dans AC-

TIVE-A, le taux de saignements majeurs a été supérieur dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS (6,7% versus 4,3%). Les saignements majeurs étaient essentiellement d'origine extracrânienne dans les 2 groupes (5,3% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 3,5% dans le groupe placebo + AAS), principalement d'origine gastro-intestinale (3,5% vs 1,8%). Il y a eu plus de saignements intracrâniens dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (respectivement 1,4% versus 0,8%). Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes, ni sur les hémorragies à issue fatale (1,1% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 0,7% dans le groupe placebo + AAS), ni sur les AVC hémorragiques (respectivement 0,8% versus 0,6%). **Tableau des effets indésirables :** Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques soit spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante : fréquent (>1/100 à <1/10) ; peu fréquent (>1/1 000 à <1/100) ; rare (>1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Système classe-organe - Fréquent - Peu fréquent - Rare - Très rare, fréquence indéterminée\*.** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Fréquent : Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie; Rare : Neutropénie, y compris neutropénie sévère; Très rare, fréquence indéterminée\* : Purpura thrombotique thrombotique (PTT) (voir rubrique 4.4), aplasie médullaire, pancytopénie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie A acquise, granulocytopénie, anémie. Affections cardiaques : Très rare, fréquence indéterminée\* : Syndrome de Kounis (Angine vasospastique d'origine allergique/Infarctus du myocarde d'origine allergique) dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité due au clopidogrel\*. Affections du système immunitaire : Très rare, fréquence indéterminée\* : Maladie sérique, réactions anaphylactoides, réactions allergiques croisées entre thiényopyridines (telles que ticlopidine, prasugrel) (voir rubrique 4.4)\*. Affections psychiatriques : Très rare, fréquence indéterminée\* : Hallucinations, confusion. Affections du système nerveux : Peu fréquent : Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés), céphalée, paresthésie, étourdissement. Affections oculaires : Peu fréquent : Saignement oculaire (conjonctival, intraoculaire, rétinien). Affections de l'oreille et du labyrinthe : Rare : Vertige. Affections vasculaires : Fréquent : Hématome; Très rare, fréquence indéterminée\* : Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vasculite, hypotension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : Epistaxis; Très rare, fréquence indéterminée\* : Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie à éosinophiles. Affections gastro-intestinales : Fréquent : Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie; Peu fréquent : Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence; Rare : Hémorragie rétro-péritonéale; Très rare, fréquence indéterminée\* : Hémorragie gastro-intestinale et rétro-péritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite. Affections hépatobiliaires : Très rare, fréquence indéterminée\* : Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Contusion; Peu fréquent : Rash, prurit, saignement cutané (purpura); Très rare, fréquence indéterminée\* : Eruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), angioedème, Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan. Affections des organes de reproduction et du sein : Rare : Gynécomastie. Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses : Très rare, fréquence indéterminée\* : Saignement musculo-articulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie. Affections du rein et des voies urinaires : Peu fréquent : Hématurie; Très rare, fréquence indéterminée\* : Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie. Troubles généraux et anomalies liées à l'administration : Fréquent : Saignement au point d'injection; Très rare, fréquence indéterminée\* : Fièvre. Investigations (examens biologiques) : Peu fréquent : Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes. \* Information relative au clopidogrel avec fréquence « indéterminée ». **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V, TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : sanofi-aventis groupe - 54, rue la Boétie - F-75008 Paris - France NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/08/465/003 - Boîte de 28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC/Aluminium EU/1/08/465/007 - Boîte de 50x1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC/Aluminium EU/1/08/465/009 - Boîte de 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : Date de la première autorisation : 16 Juillet 2008 Date de dernier renouvellement : 16 Juillet 2013 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : Décembre 2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>

	Emballage	CAT.	Prix publics
CLOPIDOGRREL ZENTIVA® 75mg	28 comp.	B	7,85 €
CLOPIDOGRREL ZENTIVA® 75mg	84 comp.	Bh	14,68 €
CLOPIDOGRREL ZENTIVA® 75mg	50 comp.UD	Bh	seul. hôp.

# Clopidogrel ZENTIVA® 75mg

## remplace Plavix® 75mg

**NOUVEAU**



**ARRÊT DE LA COMMERCIALISATION DU PLAVIX 75 MG DÈS LE 1er JUIN**

- ✓ Sans attestation
- ✓ Catégorie B
- ✓ Toutes indications

**100% identique\***

Clopidogrel ZENTIVA® = Plavix®

\*Les comprimés sont identiques : même composition qualitative et quantitative avec la même forme, couleur et gravure

Pour plus d'information : [clopidogrel.zentiva@sanofi.com](mailto:clopidogrel.zentiva@sanofi.com) - Tél. : 02/710 54 00

**Prescrivez en toute confiance Clopidogrel ZENTIVA® 75mg**

musculo-squelettiques, systémiques et osseuses : Très rare, fréquence indéterminée\* : Saignement musculo-articulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie. Affections du rein et des voies urinaires : Peu fréquent : Hématurie; Très rare, fréquence indéterminée\* : Glomérulonéphrite, élévation de la créatininémie. Troubles généraux et anomalies liées à l'administration : Fréquent : Saignement au point d'injection; Très rare, fréquence indéterminée\* : Fièvre. Investigations (examens biologiques) : Peu fréquent : Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes. \* Information relative au clopidogrel avec fréquence « indéterminée ». **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V, TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : sanofi-aventis groupe - 54, rue la Boétie - F-75008 Paris - France NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/08/465/003 - Boîte de 28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC/Aluminium EU/1/08/465/007 - Boîte de 50x1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC/Aluminium EU/1/08/465/009 - Boîte de 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : Date de la première autorisation : 16 Juillet 2008 Date de dernier renouvellement : 16 Juillet 2013 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : Décembre 2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>

