

MEDI-562-SPHERE

L'HEBDO DU GÉNÉRALISTE

FUN, LA SCIENCE!

Le réchauffement climatique nous transformera-t-il en nains?

WOMEN'S HEALTH

La SEP au cours du postpartum

ACTUALITÉS

**SOCIO-PROFESSIONNELLES
ITT et réintégration:
clés de lecture**



NEUROLOGIE:

AU PLUS TÔT, AU MIEUX!

UNI DIAMICRON[®]
60mg

 **SERVIER**

www.medi-sphere.be



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ABILIFY 10 mg - 15 mg - 30 mg comprimés. ABILIFY 7,5 mg/ml solution injectable. ABILIFY 1 mg/ml solution buvable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient respectivement 10 mg, 15 mg ou 30 mg d'aripiprazole. Chaque ml de solution injectable contient 7,5 mg d'aripiprazole. Chaque ml de solution buvable contient 1 mg d'aripiprazole. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. Solution injectable. Solution buvable. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** *Comprimés et solution buvable*: Traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus. Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole. Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines. *Solution injectable*: Pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients adultes schizophréniques ou présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement par aripiprazole solution injectable doit être arrêté et remplacé par l'ABILIFY par voie orale dès que l'état clinique du patient le permet. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** *Posologie pour les comprimés et la solution buvable*: Schizophrénie: la posologie initiale recommandée d'ABILIFY est de 10 à 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour administrée en une seule prise, pendant ou en dehors des repas. Un système doseur gradué et un bouchon doseur gradué à 2 ml sont fournis dans la boîte. ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg. Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association. Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg. Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association. Le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient. *Population pédiatrique*: La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus: la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg. ABILIFY est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée. L'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients schizophréniques de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (voir «Effets indésirables»). Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus: la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids (voir «Effets indésirables»). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (voir «Effets indésirables»). Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans (voir «Effets indésirables»). Irritabilité associée à un trouble autistique: la sécurité et l'efficacité de ABILIFY chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite. *Tiss associés au syndrome de Gilles de la Tourette*: la sécurité et l'efficacité d'ABILIFY chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite. *Posologie pour la solution injectable*: Adultes: La dose initiale recommandée d'ABILIFY solution injectable est de 9,75 mg (1,3 ml) administrée en une seule injection intramusculaire. La fourchette de dose efficace d'ABILIFY solution injectable est de 5,25 à 15 mg en une seule injection. Une dose plus faible de 5,25 mg (0,7 ml) peut être administrée en fonction de l'état clinique du patient et des médicaments déjà administrés en traitement d'entretien ou en traitement aigu. Une seconde injection peut être administrée 2 heures après la première en fonction de l'état clinique du patient. Il ne faut pas administrer plus de trois injections d'aripiprazole par 24 heures. La dose quotidienne maximale d'aripiprazole est de 30 mg (incluant toutes les formes galéniques d'ABILIFY). Pour plus d'informations sur la poursuite du traitement par l'aripiprazole par voie orale, se reporter au résumé des caractéristiques d'ABILIFY comprimés ou d'ABILIFY solution buvable. *Population pédiatrique*: Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. *Pour les comprimés, la solution injectable et la solution buvable*: Insuffisants hépatiques: Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Insuffisants rénaux: Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Patients âgés: L'efficacité d'ABILIFY dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient. Sexe: Aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme. Fumeurs: aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme d'aripiprazole. Ajustements posologiques liés aux interactions: Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée. Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée. *Mode d'administration*: ABILIFY comprimés et solution buvable sont à utiliser par voie orale. La solution buvable d'ABILIFY peut être utilisée comme une alternative aux comprimés chez les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés d'ABILIFY. ABILIFY solution injectable est utilisé par voie intramusculaire. Pour augmenter l'absorption et réduire la variabilité, il est recommandé de pratiquer l'injection dans le muscle deltoïde ou de faire une injection intramusculaire profonde dans le grand fessier, en évitant les régions adipeuses. *ABILIFY solution injectable* ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. ABILIFY solution injectable est prêt à l'emploi et est destiné seulement à une utilisation de courte durée. **CONTRA-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** *Résumé du profil de sécurité*: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques avec l'aripiprazole par voie orale, contrôlés versus placebo, sont akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques avec l'aripiprazole solution injectable, contrôlés versus placebo, sont nausées, étourdissement et somnolence, chacun appa-

	Prix public ¹	Intervention patient VIPO	Intervention patient actif
28 comprimés de 10 mg	59,82 €	7,90 €	11,90 €
98 comprimés de 10 mg	152,85 €	9,80 €	14,80 €
28 comprimés de 15 mg	59,82 €	7,90 €	11,90 €
98 comprimés de 15 mg	152,85 €	9,80 €	14,80 €
28 comprimés de 30 mg	68,93 €	7,90 €	11,90 €

raisant chez plus de 3% des patients. Tous les effets indésirables sont énumérés par classe de système d'organe et fréquence : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100), rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rares (< 1/10 000). La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de rapports spontanés. En conséquence, la fréquence des effets indésirables est qualifiée d'indéterminée. A l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. *Affections hématoLOGIQUES et du système immunitaire*: fréquence indéterminée: leucopénie, neutropénie, thrombopénie. *Affections du système immunitaire* - fréquence indéterminée: réaction allergique (par ex. réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire). *Affections endocriniennes* - peu fréquent: hyperprolactinémie - fréquence indéterminée: coma diabétique hyperosmolaire, acidocétose diabétique, hyperglycémie. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* - fréquent: diabète - peu fréquent: hyperglycémie - fréquence indéterminée: hypertonie, anorexie, perte de poids, prise de poids. *Affections psychiatriques* - fréquent: insomnie, inséabilité, impatience - peu fréquent: dépression, hypersexualité - fréquence indéterminée: tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli, jeu pathologique, agressivité, agitation, nervosité. *Affections du système nerveux* - fréquent: akathisie, trouble extrapyramidal, tremblement, céphalée, sédation, somnolence, sensation, vertigineuse - peu fréquent: dyskinésie tardive, dystonie - fréquence indéterminée: syndrome malin des neuroleptiques (SMN), état de grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique, trouble du langage. *Affections oculaires* - fréquent: vision trouble - peu fréquent: diplopie. *Affections cardiaques* - peu fréquent: tachycardie - fréquence indéterminée: mort subite inexpliquée, torsades de pointes, QT allongé, arythmies ventriculaires, arrêt cardiaque, bradycardie. *Affections vasculaires* - peu fréquent: pression diastolique augmentée (uniquement pour la solution injectable), hypertension orthostatique - fréquence indéterminée: thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde), hypertension, syncope. *Affections respiratoires*, thoraciques et médiastinales - peu fréquent: hoquet - fréquence indéterminée: pneumonie de déglutition, laryngospasme, spasme oropharynx. *Affections gastro-intestinales* - fréquent: constipation, dyspepsie, nausées, pyralisme, vomissement - peu fréquent: bouche sèche (uniquement pour la solution injectable) - fréquence indéterminée: pancréatite, dysphagie, diarrhée, gêne abdominale, gêne de l'estomac. *Affections hépatobiliaires* - fréquence indéterminée: insuffisance hépatique, hépatite, icère, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* - fréquence indéterminée: rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose. *Affections musculosquelettiques et systémiques* - fréquence indéterminée: rhabdomyolyse, myalgie. *Affections du rein et des voies urinaires* - fréquence indéterminée: incontinence urinaire, rétention urinaire. *Affections génitocervicales et périnatales* - fréquence indéterminée: syndrome de sevrage médicamenteux néonatal. *Affections des organes de reproduction et du sein* - fréquence indéterminée: priapisme. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* - fréquent: fatigue - fréquence indéterminée: trouble de la thermorégulation (par ex. hyperthermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique. *Investigations* - fréquence indéterminée: Glycémie augmentée, hémoglobine glycosylée augmentée, fluctuation du glucose sanguin, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. **Description des effets indésirables sélectionnés**: *Symptômes extrapyramidaux*: Schizophrénie - dans une étude clinique contrôlée long terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée versus placebo, l'incidence des SEP était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée de 12 semaines, l'incidence des SEP était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* - dans une étude clinique contrôlée de 12 semaines, l'incidence des SEP était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par l'halopéridol. Dans une autre étude clinique de 12 semaines, l'incidence des SEP était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et de 17,6% chez les patients traités par l' lithium. Dans l'étude clinique contrôlée versus placebo à long terme de 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des SEP était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo. *Akathisie*: Dans les études cliniques contrôlées versus placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophréniques, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo. *Dystonie*: Effet de classe: des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent: spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes. Prolactine: Dans les essais cliniques pour les indications approuvées et après la commercialisation, une augmentation et une diminution du taux de prolactine sérique ont été toutes deux observées par rapport à la valeur initiale après traitement avec l'aripiprazole. *Investigations*: Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives, il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo. *Population pédiatrique*: Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus: Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophréniques (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole oral que chez les adultes sous aripiprazole oral (et plus fréquemment que sous placebo): somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents (≥ 1/10), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypertension orthostatique ont été fréquemment rapportés (≥ 1/100, < 1/10). Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo. L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 2 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement. Au sein d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée à une posologie allant de 5 à 30 mg d'aripiprazole pendant une période allant jusqu'à 72 mois, l'incidence d'une prolactine sérique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et chez les garçons (< 2 ng/ml) était respectivement de 25,6% et 45,0%. *Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus: La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes: très fréquemment (≥ 1/10) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%); fréquemment (≥ 1/100, < 1/10) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskinésie. Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible: troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo); et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo). Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo. Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie. Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons (< 2 ng/ml). **TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Comprimés: 28 x 10 mg: EU/1/04/276/007; 98 x 10 mg: EU/1/04/276/010; 28 x 15 mg: EU/1/04/276/012; 98 x 15 mg: EU/1/04/276/015; 30 mg: EU/1/04/276/017. Solution injectable: EU/1/04/276/036. Solution buvable: EU/1/04/276/034. **DÉLIVRANCE** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 22/06/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>



Prescrivez l'Original aux prix¹ des génériques

1. <http://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=7922>

raissant chez plus de 3% des patients. Tous les effets indésirables sont énumérés par classe de système d'organe et fréquence : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100), rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rares (< 1/10 000). La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de rapports spontanés. En conséquence, la fréquence des effets indésirables est qualifiée d'indéterminée. A l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. *Affections hématoLOGIQUES et du système immunitaire*: fréquence indéterminée: leucopénie, neutropénie, thrombopénie. *Affections du système immunitaire* - fréquence indéterminée: réaction allergique (par ex. réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire). *Affections endocriniennes* - peu fréquent: hyperprolactinémie - fréquence indéterminée: coma diabétique hyperosmolaire, acidocétose diabétique, hyperglycémie. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* - fréquent: diabète - peu fréquent: hyperglycémie - fréquence indéterminée: hypertonie, anorexie, perte de poids, prise de poids. *Affections psychiatriques* - fréquent: insomnie, inséabilité, impatience - peu fréquent: dépression, hypersexualité - fréquence indéterminée: tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli, jeu pathologique, agressivité, agitation, nervosité. *Affections du système nerveux* - fréquent: akathisie, trouble extrapyramidal, tremblement, céphalée, sédation, somnolence, sensation, vertigineuse - peu fréquent: dyskinésie tardive, dystonie - fréquence indéterminée: syndrome malin des neuroleptiques (SMN), état de grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique, trouble du langage. *Affections oculaires* - fréquent: vision trouble - peu fréquent: diplopie. *Affections cardiaques* - peu fréquent: tachycardie - fréquence indéterminée: mort subite inexpliquée, torsades de pointes, QT allongé, arythmies ventriculaires, arrêt cardiaque, bradycardie. *Affections vasculaires* - peu fréquent: pression diastolique augmentée (uniquement pour la solution injectable), hypertension orthostatique - fréquence indéterminée: thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde), hypertension, syncope. *Affections respiratoires*, thoraciques et médiastinales - peu fréquent: hoquet - fréquence indéterminée: pneumonie de déglutition, laryngospasme, spasme oropharynx. *Affections gastro-intestinales* - fréquent: constipation, dyspepsie, nausées, pyralisme, vomissement - peu fréquent: bouche sèche (uniquement pour la solution injectable) - fréquence indéterminée: pancréatite, dysphagie, diarrhée, gêne abdominale, gêne de l'estomac. *Affections hépatobiliaires* - fréquence indéterminée: insuffisance hépatique, hépatite, icère, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* - fréquence indéterminée: rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose. *Affections musculosquelettiques et systémiques* - fréquence indéterminée: rhabdomyolyse, myalgie. *Affections du rein et des voies urinaires* - fréquence indéterminée: incontinence urinaire, rétention urinaire. *Affections génitocervicales et périnatales* - fréquence indéterminée: syndrome de sevrage médicamenteux néonatal. *Affections des organes de reproduction et du sein* - fréquence indéterminée: priapisme. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* - fréquent: fatigue - fréquence indéterminée: trouble de la thermorégulation (par ex. hyperthermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique. *Investigations* - fréquence indéterminée: Glycémie augmentée, hémoglobine glycosylée augmentée, fluctuation du glucose sanguin, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. **Description des effets indésirables sélectionnés**: *Symptômes extrapyramidaux*: Schizophrénie - dans une étude clinique contrôlée long terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée versus placebo, l'incidence des SEP était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée de 12 semaines, l'incidence des SEP était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* - dans une étude clinique contrôlée de 12 semaines, l'incidence des SEP était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par l'halopéridol. Dans une autre étude clinique de 12 semaines, l'incidence des SEP était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et de 17,6% chez les patients traités par l' lithium. Dans l'étude clinique contrôlée versus placebo à long terme de 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des SEP était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo. *Akathisie*: Dans les études cliniques contrôlées versus placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophréniques, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo. *Dystonie*: Effet de classe: des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent: spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes. Prolactine: Dans les essais cliniques pour les indications approuvées et après la commercialisation, une augmentation et une diminution du taux de prolactine sérique ont été toutes deux observées par rapport à la valeur initiale après traitement avec l'aripiprazole. *Investigations*: Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives, il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo. *Population pédiatrique*: Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus: Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophréniques (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole oral que chez les adultes sous aripiprazole oral (et plus fréquemment que sous placebo): somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents (≥ 1/10), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypertension orthostatique ont été fréquemment rapportés (≥ 1/100, < 1/10). Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo. L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 2 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement. Au sein d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée à une posologie allant de 5 à 30 mg d'aripiprazole pendant une période allant jusqu'à 72 mois, l'incidence d'une prolactine sérique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et chez les garçons (< 2 ng/ml) était respectivement de 25,6% et 45,0%. *Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus: La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes: très fréquemment (≥ 1/10) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%); fréquemment (≥ 1/100, < 1/10) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskinésie. Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible: troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo); et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo). Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo. Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie. Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons (< 2 ng/ml). **TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Comprimés: 28 x 10 mg: EU/1/04/276/007; 98 x 10 mg: EU/1/04/276/010; 28 x 15 mg: EU/1/04/276/012; 98 x 15 mg: EU/1/04/276/015; 30 mg: EU/1/04/276/017. Solution injectable: EU/1/04/276/036. Solution buvable: EU/1/04/276/034. **DÉLIVRANCE** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 22/06/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>



Déclaration des effets indésirables suspects: Les professionnels de santé sont invités à notifier tout effet indésirable suspecté via les systèmes nationaux de déclaration: en Belgique - FAHMP, Division Vigilance, www.afmps.be ou par email: adversedrugreactions@fagg-afmps.be, au Luxembourg - Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. Les effets indésirables doivent également être notifiés à: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Tél. +44 203 747 5000.

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



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.

COMMENT GÉRER AU MIEUX LA PHASE PRÉCOCE DES MALADIES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES?

À

notre époque, il faut gagner du temps et tout doit aller assez vite, y compris dans la plupart des cabinets de consultation. Dès lors, nous nous interrogeons, dans ce dossier, sur la bonne façon de prendre en charge la phase précoce des maladies neurologiques et psychiatriques. En effet, ces consultations de premier contact concernant un ou des symptômes d'ordre neurologique ou psychiatrique nécessitent de prendre du temps pour écouter, examiner et faire une première synthèse pour lancer l'un ou l'autre examen complémentaire de confirmation d'une hypothèse diagnostique.

Outre cet aspect typiquement lié au praticien, le patient demande aussi que le médecin ou le thérapeute prenne son temps pour lui expliquer les tenants et aboutissants des pathologies envisagées dans le diagnostic différentiel. Il faut laisser du temps au patient pour être rassuré dans la mesure du possible, ou en tout cas encouragé à poursuivre les examens demandés pour y voir plus clair le plus vite possible.

En effet, tout le monde s'accorde sur l'importance d'un diagnostic précis et précoce, pour instaurer au plus vite les médications préventives ou de première ligne, ainsi que toute psychothérapie utile, tous les conseils nutritionnels ou d'activité physique spécifique d'entretien, voire de kinésithérapie... qui seraient nécessaires pour guérir, passer un cap ou freiner l'affection probablement en cause.

Dès lors, comment se passent ces premières consultations? Quelles en sont les bonnes pratiques, voire les recommandations, s'il en existe dans telle ou telle pathologie? Voilà ce qui motive la rédaction de ce dossier, qui donne la parole à des médecins habitués à cette période de prise en charge, et ceci sur base de leur expérience et de leur pratique de tous les jours.

Quels examens demander? Quelles médications de première ligne prescrire?

Nous aborderons des pathologies neurologiques comme la maladie de Parkinson, ainsi que les déficits cognitifs aboutissant aux divers types de démences, particulièrement Alzheimer. L'autisme est également abordé dans ses spécificités. Enfin, sur le plan des affections douloureuses, la fibromyalgie n'est pas oubliée.

Nous vous souhaitons dès lors une lecture agréable et enrichissante pour assurer le meilleur départ possible d'un suivi spécialisé. Ceci est en effet très souhaitable pour le patient, car l'entrée dans une maladie, l'annonce du diagnostic et le début de la prise en charge ne manquent pas de l'angoisser ou du moins de créer chez lui un questionnement non négligeable. Il faut être prêt et disponible pour y répondre!

Dr Jean-Emile Vanderheyden

DÉMONSTRATION DU MÉDICAMENT : Prevenar 13 suspension injectable. Vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (13-valent, adsorbé).
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : 1 dose (0,5 ml) contient : Vaccin pneumococcique sérotype 1 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 3 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 4 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 5 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 6A 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 6B 4,4 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 7F 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 9V 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 14 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 18C 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 19A 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 19F 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 23F 2,2 µg, conjugué à la protéine vectrice CRM₁₉₇ et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,125 mg d'aluminium). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. **POSÉOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. **Posologie Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans :** Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. **Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois Primovaccination en trois doses :** Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. **Primovaccination en deux doses :** Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. **Prématurés (< 37 semaines de gestation) :** Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. **Nourrissons et enfants non vaccinés âgés > 7 mois Nourrissons âgés de 7 à 11 mois :** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. **Enfants âgés de 12 à 23 mois :** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses. **Enfants âgés de 2 à 17 ans :** Une seule dose de 0,5 ml. **Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar (7-valent), sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de Streptococcus pneumoniae :** Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM₁₉₇. Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. **Jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) :** Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'inclure une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent). **Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans :** Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent). **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées :** Une seule dose. La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin polysaccharidique 23 valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier. **Populations particulières :** Les personnes ayant des affections sous-jacentes les prédisposant à des infections invasives à pneumococque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH), y compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13. Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de Prevenar 13, de 0,5 ml chacune. La primovaccination comprend trois doses, la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une quatrième dose (rappel) est recommandée 6 mois après la troisième dose. **Mode d'administration :** Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antéro-latérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à l'anatovine diphtérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez un enfant présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination. **EFFETS INDÉSIRABLES :** L'analyse des taux de déclaration depuis la commercialisation suggère un risque potentiel accru de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotonie-hyproactivité (EHH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'Infanrix hexa par rapport à l'administration de Prevenar 13 seul. Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans cette rubrique pour tous les groupes d'âge, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100, <1/10), peu fréquent (>1/1 000, <1/10 000), rare (>1/10 000, <1/100 000), très rare (<1/10 000) ; et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). **Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans :** La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels. La sécurité chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué. Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre > 38 °C ont été signalés chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar (7-valent) de manière concomitante avec Infanrix hexa (28,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, le taux de fièvre > 38 °C était de 50,0 % chez les nourrissons vaccinés simultanément avec Prevenar (7-valent) et Infanrix hexa, contre 33,6 % chez ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul. Ces réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39 °C) et transitoires. Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13. **Effets indésirables au cours des études cliniques :** Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études

cliniques Prevenar 13 et considérés comme liés à la vaccination : Affections du système immunitaire ; Rare : Réaction d'hypersensibilité dont œdème facial, dyspnée, bronchospasme Affections du système nerveux ; Peu fréquent : Convulsions (y compris convulsions fébriles), Rare : épisode d'hypotonie-hyproactivité Affections gastro-intestinales ; Très fréquent : Perte d'appétit Fréquent : Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané ; Fréquent : Eruption ; urticaire ou éruption de type urticaire Troubles généraux et anomalies au site d'administration ; Très fréquent : Fièvre ; irritabilité ; érythème, induration/tumefaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité Erythème ou induration/tumefaction au site de vaccination de 2,5 cm-7,0 cm (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés (âgés de 2 à 5 ans)) Fréquent : Fièvre > 39°C ; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur), érythème ou induration/tumefaction au site de vaccination de 2,5 cm-7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson) Peu fréquent : Erythème, induration/tumefaction > 7,0 cm au site de vaccination ; pleurs Effets indésirables de Prevenar 13 depuis la commercialisation Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant avec Prevenar 13, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, car ils ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets indésirables provenant de la notification spontanée, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme non connues. Affections hématologiques et du système lymphatique ; Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination Affections du système immunitaire ; Réaction anaphylactique/anaphylactoïde comprenant le choc ; angioedème Affections de la peau et du tissu sous-cutané ; Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration ; Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Information supplémentaire chez les populations particulières : Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins). **Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans :** La sécurité du produit a été évaluée chez 592 enfants âgés de 6 à 17 ans et 294 enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement immunisés avec au moins une dose de Prevenar et chez 298 enfants âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique. Chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : Affections du système nerveux ; Fréquent : Céphalées Affections gastro-intestinales ; Très fréquent : Diminution de l'appétit Fréquent : Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané ; Fréquent : Eruption cutanée ; urticaire ou éruption de type urticaire Troubles généraux et anomalies au site d'administration ; Très fréquent : Irritabilité ; érythème au site de vaccination ; induration/gonflement ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité ; sensibilité au site de vaccination (dont limitation des mouvements) Fréquent : Fièvre Il est possible que d'autres effets indésirables, préalablement observés chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans, soient applicables à cette classe d'âge. Cependant, ils n'ont pas été observés dans cette étude, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon. **Informations supplémentaires dans les populations particulières :** Les enfants et les adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, exceptés pour céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents. **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées :** La sécurité du produit a été évaluée dans 7 études cliniques incluant 91 593 adultes âgés de 18 à 101 ans. Prevenar 13 a été administré à 48 806 adultes ; 2616 (5,4 %) âgés de 50 à 64 ans, et 45 291 (92,8 %) âgés de 65 ans et plus. L'une des 7 études incluait un groupe d'adultes (n=899) âgés de 18 à 49 ans ayant reçu Prevenar 13 et n'ayant pas été vaccinés précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 46 890 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique. Une tendance à une fréquence plus faible des effets indésirables a été associée à un âge plus élevé ; les adultes âgés de plus de 65 ans (quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieure) ont présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, avec des effets indésirables plus courants chez les adultes les plus jeunes, âgés de 18 à 29 ans. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans tous les groupes d'âges, à l'exception des vomissements, très fréquents (> 1/10) chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et fréquents (entre 1/100 et 1/10) dans les autres groupes d'âges, et de la fièvre, très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âges. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans, et fréquemment dans tous les autres groupes d'âges. Effets indésirables au cours des études cliniques Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables considérés comme liés à la vaccination avec Prevenar 13 chez l'adulte : Troubles du métabolisme et de la nutrition ; Très fréquent : Diminution de l'appétit Affections du système nerveux ; Très fréquent : Céphalées Affections gastro-intestinales ; Très fréquent : Diarrhée, vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans) Fréquent : Vomissement (chez les adultes âgés de 50 ans et plus) Peu fréquent : Nausées Affections du système immunitaire ; Peu fréquent : Réaction

Le premier et seul VACCIN CONJUGUÉ CONTRE LE PNEUMOCOQUE pour tous les groupes d'âge^{1,2}



1. PREVENAR 13* Summary of Product Characteristics
 2. <http://www.cbip.be>
 * Marque déposée

Veuillez vous référer à la notice ci-jointe pour les données de sécurité du produit. PREVENAR 13® ne protège pas contre les maladies causées par les sérotypes du *Streptococcus pneumoniae* qui ne sont pas inclus dans le vaccin. L'efficacité de PREVENAR 13® administré moins de 5 ans après un vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent est inconnue. PREVENAR 13® n'offre pas 100% de protection contre les sérotypes vaccinaux ni ne protège contre les sérotypes non vaccinaux. En cas d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie) à l'un ou l'autre des composants de PREVENAR 13® ou à tout vaccin contenant une anatovine diphtérique, l'administration de PREVENAR 13® est contre-indiquée. Parmi les réactions indésirables locales et/ou systémiques les plus fréquemment signalées sur demande lors d'essais cliniques (> 20 %) portant sur le PREVENAR 13® chez les adultes de > 18 ans, citons une rougeur, une tumefaction, une sensibilité à la pression, un durcissement et une douleur au point d'injection, une limitation du mouvement du bras, une perte d'appétit, des maux de tête, de la diarrhée, des frissons, de la fatigue, des éruptions cutanées et des douleurs arthralgiques ou musculaires. Chez des adultes de 18 à 49 ans non précédemment vaccinés contre les pneumocoques les pourcentages de réactions locales et systémiques étaient en général plus importantes que chez des personnes plus âgées (50-59 et 60-64 ans). Le seuil de concentration en anticorps lié à la protection contre les maladies pneumococciques invasives et non invasives n'a pas été défini. La signification clinique des différences en termes de titres fonctionnels d'anticorps entre les sérotypes, les groupes d'âges, et entre PREVENAR 13® et le vaccin polysaccharidique pneumococcique est inconnue. Les données d'immunogénicité et d'innocuité ne sont pas disponibles pour les adultes âgés de < 68 ans précédemment vaccinés avec un vaccin pneumococcique polysaccharidique. Des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité du PREVENAR 13® sont disponibles pour les patients atteints de drépanocytose, transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou d'infection par le VIH mais ne sont pas disponibles pour les autres groupes de patients immunocompromis. La vaccination doit être envisagée au cas par cas. Les personnes immunocompromises ou celles qui présentent un déficit immunitaire à cause d'un traitement immunosuppresseur pourraient présenter une réponse immunitaire plus faible au PREVENAR 13®. Les études n'ont pas été développées pour identifier les différences de réponses immunitaires entre des adultes en bonne santé et des adultes immunocompétents présentant des comorbidités stables. Des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité du PREVENAR 13® sont disponibles pour les adultes immunocompétents de 18-49 ans avec des comorbidités sous-jacentes. Les réponses en anticorps au PREVENAR 13® en combinaison avec le vaccin trivalent contre la grippe, sont diminuées comparé au PREVENAR 13® seul. L'importance clinique de ceci est inconnue. La production de cellules mémoire B grâce au PREVENAR 13® n'a pas été étudiée chez les adultes.

170811-Août 2017 © 2017 Pfizer Tous droits réservés.

d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme Affections de la peau et du tissu sous-cutané ; Très fréquent : Eruption Troubles généraux et anomalies au site d'administration ; Très fréquent : Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/gonflement au site de vaccination ; douleur/sensibilité au site de vaccination (douloureux/sensibilité importante au site de vaccination très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) ; limitation des mouvements du bras (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) Fréquent : Fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans) Peu fréquent : Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination. Troubles musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Arthralgies, myalgies Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polysaccharidique. **Informations supplémentaires dans les populations particulières :** Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents et des nausées qui étaient fréquentes. Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies). **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est obligatoire. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarant tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : par mail au BEL.AEreporting@pfizer.com ou téléphone au 08007-8614 (gratuit) ou +32 2 554-6060 ou 0800 26191 (LUX). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer Limited Ramsgate Road Whiteknights Kent CT13 9NU Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/09/590/002 **MÉTHODE DE DÉLIVRANCE :** sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 02/2017. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.



3

ÉDITO

Comment gérer au mieux
la phase précoce des maladies
neurologiques et psychiatriques?

Dr Jean-Emile Vanderheyden

8

ACTUALITÉS SOCIO-PROFESSIONNELLES

Incapacité et réintégration

Des clés pour comprendre la nouvelle donne

Johanne Mathy



DOSSIER: PREMIÈRE CONSULTATION

14

Détection précoce des troubles
du spectre autistique

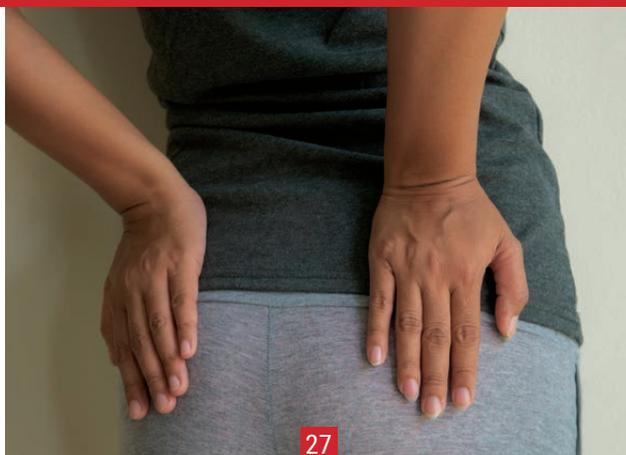
Pr Véronique Delvenne (ULB), Dr Gianfranco Passeri
(UKZKF, ULB-VUB, Brussel)



27

Fibromyalgie:
entre certitudes et incertitudes,
éviter l'errance médicale

Interview du Dr Etienne Masquelier
(CHU UCL Namur Godinne; Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)



20

Diagnostic précoce d'Alzheimer:
d'un diagnostic à temps
à un dépistage de population?

Ellen De Roeck (UAntwerpen), Pr Sebastiaan Engelborghs
(VUB; ZNA Middelheim en Hoge Beuken, Antwerpen)



32

Le traitement de la maladie de Parkinson
de novo

Wietse Wiels (Assistant en Neurologie),
Dr Anja Flamez (UZ Brussel)





42

WOMEN'S HEALTH

La SEP au cours du postpartum

Dr Dominique-Jean Bouilliez

46

FEUILLETON EPIDEMIO-STATISTIQUE

Il n'est jamais trop tard pour apprendre à (bien) lire...

Les outils évaluant la qualité intrinsèque des études scientifiques

Fanny Buckinx, Pr Olivier Bruyère (CHU de Liège, ULg)

54

CENO-SPHERE

57

AUTO-SPHERE



50

CONSEIL JURIDIQUE

Une assurance en responsabilité désormais obligatoire pour les entrepreneurs?

Solange Tastenoye



52

FUN, LA SCIENCE!

Ressemblerons-nous bientôt à des nains à cause du réchauffement climatique?

Dr Michèle Langendries

NEW

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

NEW

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL[®]

perindopril arginine



INCAPACITÉ ET RÉINTÉGRATION

DES CLÉS POUR COMPRENDRE LA NOUVELLE DONNE

Johanne Mathy

Fin 2016, des dispositions nouvelles ont été adoptées en matière de réintégration des malades longue durée. Doivent-elles allumer un clignotant orange dans le cerveau du MG traitant qui délivre ou prolonge un certificat d'incapacité? Quels sont les acteurs, les mécanismes à l'œuvre dans une réintégration? Survol de la matière, en s'arrêtant e.a. sur le rôle des confrères médecins conseils, sous l'éclairage de la mutualité chrétienne. Et retour sur un projet qui se confirme: la rédaction, à l'attention des médecins traitants, de durées d'ITT de référence, par pathologie.

Mises en œuvre depuis ce début d'année, les modifications consistent – pour faire bref – à faire entrer et à accompagner les travailleurs en arrêt maladie dans un plan (ou «trajet») de réintégration qui va les aider à renouer avec leur activité professionnelle, éventuellement avec des aménagements de leur poste. Elles

ont, en arrière-plan, des visées économiques: comprimer les effectifs de citoyens percevant des indemnités AMI. Si elles n'effacent pas les dispositifs existants – comme le travail autorisé ou la réadaptation professionnelle, soit la possibilité d'apprendre un autre métier, adapté au nouvel état de santé, avec une incitation financière (5€ l'heure de formation en centre agréé plus une prime de 500€ si le cycle est réussi) –, elles font entrer ces options dans un

ensemble structuré. L'un des effets du nouveau système, épingle le Dr Jean-Pierre Schenkelaars, médecin-directeur à la mutualité chrétienne (MC), est d'amener des acteurs qui auparavant travaillaient en silos (médecins du travail, conseils, traitants...) à échanger davantage autour d'un patient. «*Avant, ils travaillaient en vase clos; à présent, ils sont amenés à communiquer.*»

ÉVALUATION PRÉCOCE

Qu'est-ce que cette évolution implique du côté des médecins conseils? «*Avant 2017, un médecin conseil évaluait comment un assuré entrait dans le système des indemnités. Aujourd'hui, il examine aussi comment il peut en sortir.*» On attend de lui, tôt dans le processus (au plus tard 2 mois après avoir reçu le certificat d'incapacité, ce qui change la perspective sur ce que malade «longue durée» signifie...), une analyse de la situation médicale du travailleur, de ses capacités restantes, en s'appuyant sur les données disponibles à ce moment. Cette évaluation précoce – dans le jargon le «*quick scan*» – conduit à classer le malade en 4 catégories ou, pour schématiser, 3 + 1.

Dans les 3 premières, un trajet de réintégration n'est pas à l'ordre du jour, pas encore ou ne le sera pas (on estime qu'après 6 mois d'incapacité maximum, le travailleur reprendra spontanément le chemin du travail, ou bien la priorité doit encore être donnée au diagnostic et au traitement, ou bien il souffre d'une maladie grave, au point qu'une reprise est compromise). Le 4^e et dernier «*tiroir*» concerne les patients pour lesquels un plan de réintégration est bien envisageable, le cas échéant avec des adaptations (temporaires ou définitives) dans sa fonction.

Si l'assuré concerné est sous contrat de travail, le médecin conseil peut l'orienter vers le médecin du travail (ou le conseiller en prévention) de l'entreprise, qui sera au cœur de la dynamique du trajet de réintégration. Celle-ci impliquera le médecin conseil, qui continue un suivi régulier, mais aussi la personne elle-même, son médecin traitant et son employeur. Si le malade est au chômage, c'est plutôt le médecin conseil qui, le cas échéant, démarrera le trajet avec l'assuré.

DES PRÉCISIONS, PUIS LE PROJET

Qu'en est-il, dans ce nouveau système, des contacts entre mutuelle et généraliste? «*Quand le médecin conseil prend l'initiative, le contact n'est pas légalement obligatoire, admet le médecin-directeur, mais est souvent indiqué pour préciser le diagnostic. Le terme "lombalgie", sur un certificat, recouvre-t-il ce qu'on appelle couramment un tour de reins? S'agit-il d'un problème d'hernie discale? Lors d'un premier contact, le médecin conseil va s'enquérir de ces précisions, qui vont l'aider à apprécier*

Être médecin conseil, de tout repos?

On entend dire que les médecins conseils sont trop peu nombreux, déjà débordés. Hériter du *quick scan* (lire ci-contre) et du suivi régulier des trajets de réintégration, n'est-ce pas la tâche en trop pour tenir la tête hors de l'eau? «*Le métier est devenu moins attrayant qu'auparavant, concède le Dr Schenkelaars. On y retrouve une majorité de médecins généralistes qui se sont réorientés. À l'origine, la rétribution du médecin conseil a donc été alignée sur les revenus moyens d'un généraliste. Mais la profession a été depuis lors revalorisée et la pénibilité amortie de diverses manières, par exemple, au niveau de la garde, par le financement de postes. Du coup, l'attrait de la fonction de médecin conseil s'est érodé en comparaison. Et la charge de travail s'est alourdie.*» Le médecin-directeur entrevoit une porte de sortie. «*Dans le pacte entre les OA et la ministre, il est prévu de redéfinir les missions clés du médecin conseil, d'élaguer des tâches sans réelle valeur ajoutée et de le recentrer sur des rôles prioritaires.*» La MC dit chercher à rehausser l'attrait de la fonction, à la fois d'un point de vue pécuniaire, mais aussi sur le plan de la considération qu'on lui porte dans le monde médical en général.

la situation. Par la suite, le contact portera sur le projet thérapeutique et les possibilités d'accompagnement du patient dans la logique de la réintégration. Il existe, par exemple, des conventions, avec l'Inami, le Forem, Actiris... en matière de formations professionnelles, dont les médecins traitants ne sont pas forcément au courant. On essaie d'y remédier.»

D'après le Dr Schenkelaars, les contacts médecin conseil/MG ont lieu majoritairement par téléphone. Il concède qu'il puisse y avoir un décalage entre les horaires de travail des deux interlocuteurs. La communication mail n'apparaît pas comme suffisamment protégée, mais ce canal est quand même à l'étude, indique-t-il. L'eHealthBox, «*officielle*» et gratuite, apparaît comme une solution – mais difficile de soutenir que sa pénétration actuelle soit idéale. Un écueil pratique auquel réfléchir aussi est le fait que, même animé des meilleures intentions de concertation, un MG ne sait pas forcément qui est le médecin conseil s'occupant de tel patient.

CUMUL REVENUS-INDEMNITÉS

Un trajet de réintégration peut parfois déboucher sur une réadaptation (cf. supra) mais aussi sur une activité autorisée. Un travailleur qui, sur le plan médical, conserve une réduction de sa capacité d'au moins 50% peut recevoir le feu vert du médecin conseil pour reprendre un travail compatible avec son état. C'est ce que l'on a appelé le «*mi-temps médical*», par contagion avec la barre de 50%, alors qu'il peut s'agir d'une formule de temps partiel autre que le mi-temps. Le travailleur reste reconnu en incapacité.

Sur le plan financier, il existe des possibilités de cumuler, dans certaines limites, le revenu que génère cette reprise partielle et les indemnités de maladie. Ce revenu est converti en montant journalier, et une partie de ce montant est déduite des indemnités, en mode dégressif. Une réflexion serait sur la table, pour le futur: ne pas raisonner en termes de revenus, mais de pourcentage d'activité retrouvée. Par exemple, une reprise d'activité autorisée à 20% supposerait 20% d'indemnités en moins, quels que soient les gains tirés de l'activité.

DES EFFETS À SURVEILLER

À la MC, on fait preuve de circonspection face aux nouvelles modalités. À la gestation du système, les mutualités ont fait pression pour que le gouvernement ne force pas les patients à entrer dans un trajet. Dans le compromis adopté en conseil des ministres fin mars, demeure au final pour les patients peu coopératifs la menace d'une ponction de 5 à 10%, durant un mois, dans leurs indemnités. Celle qui pèse sur les employeurs rétifs à la réinsertion de leurs collaborateurs – 800€ d'amende par défaillance, uniquement

pour les entreprises de plus de 50 personnes – n'est généralement pas jugée redoutable. Si elle joue le jeu de la réintégration (elle est tenue comme tout OA d'exécuter correctement lois et règlements sous peine d'être sanctionnée dans ses frais administratifs), la MC promet de tenir à l'œil les dégâts collatéraux potentiels du système: des pressions de la part de l'employeur sur l'employé et «un risque réel de davantage de licenciements en cours d'incapacité (*)».

«Nous avons alerté les autorités du risque que des directions cherchent à “nettoyer” leurs listes de collaborateurs en invalidité – bien qu'elles ne leur versent plus de salaire, il existe encore parfois des coûts, liés à des avantages comme des assurances groupe, hospitalisation..., commente Jean Hermesse, secrétaire général. Le plan de réintégration concerne les travailleurs en incapacité depuis 2017. L'année prochaine, on fera du rétroactif. Nous allons rester attentifs. Peut-être y aura-t-il hélas une “génération sacrifiée”, peut-être faudra-t-il des correctifs. En tout cas, le gouvernement s'était engagé à évaluer le dispositif après 1 an.» ■

(*) par risque de C4 pour force majeure médicale

DES DURÉES DE RÉFÉRENCE POUR FIN 2018

«**N**ous nous efforçons de sensibiliser le secteur thérapeutique à la dimension “durée” des incapacités. Depuis début 2016, le médecin qui établit le certificat doit y faire figurer une date présumée de fin d'incapacité. Nous estimons que la mise au repos fait partie du traitement, au même titre que les médicaments prescrits. Mais dans certains cas, il faut doser. Pour des pathologies du dos, par exemple, on préconisait par le passé de se reposer; actuellement, on préconise le mouvement, développe le Dr Schenkelaars. Nous avons préparé le terrain, par des contacts avec la SSMG, à cette obligation de

date de fin sur le certificat. Cela a été plutôt bien accepté côté francophone. En revanche, au Nord, il y a eu des réticences, qui se sont exprimées jusqu'en médico-mut.»

Jean-Pierre Schenkelaars confirme qu'un jeune organe, dont il est le vice-président – le Collège national de médecine d'assurance sociale en matière d'incapacité de travail – se penche actuellement (entre autres missions) sur l'établissement de grilles de durées de mise au repos, par pathologie. Ce collège est composé de médecins conseils des différents OA, mais regroupe aussi l'Onem, l'Inami, les différents SPF concernés, la Fedris (issue de la fusion du fonds des accidents du travail et du fonds des

maladies professionnelles) et toutes les fédérations expertes dans l'incapacité, comme les unions de médecine d'assurance et de médecine du travail. La médecine générale en tant que telle y est représentée par la SSMG et Domus Medica.

L'objet des grilles est de livrer aux prescripteurs une fourchette de durée «classique» pour une incapacité, tenant compte à la fois de la pathologie rencontrée, du secteur de travail où le patient était actif, de l'âge de ce dernier, etc. Le collège s'appuie sur ce qui existe déjà en la matière à l'étranger, notamment en Suède et en France. *«Ces fourchettes se veulent souples. Elles ne seront d'ailleurs pas contraignantes. Le secteur thérapeutique est associé à leur élaboration.»*

D'après le médecin-directeur, outre cette valeur indicative, les grilles pourront également être utiles aux généralistes confrontés à une demande de certificat de complaisance ou à un patient quémandant une prolongation

Lire également:

- *«Arrêts maladie: la France monitor ses outliers», www.medi-sphere.be, juillet 2017. L'article donne quelques exemples de durées de référence conseillées aux généralistes d'outre-Quévrain.*
- *«Incapacité de travail et réinsertion: une responsabilisation des médecins aussi?», *Medi-Sphere* n°549, avril 2017. Le texte s'interroge sur ce que veut dire Maggie De Block par «profil de prescription (d'ITT) anormal».*

peu justifiable de sa mise au repos: ils pourront évoquer ces recommandations nationales et internationales pour étayer leurs objections. Le vice-président du collège espère que ces durées de référence seront établies pour fin 2018. ■



TEMPS PARTIEL, CONGÉ SANS SOLDE, COLOCATION...: CONSÉQUENCES PEU SOUPÇONNÉES

Le gouvernement a passablement durci les conditions d'accès aux indemnités d'incapacité sur le plan des jours précédemment prestés, observe la MC. Comme l'explique Sébastien Baulard, chef du service indemnités à la Mutualité Saint-Michel [la MC de Bruxelles], depuis mai, salariés et chômeurs doivent accomplir un stage qui est passé de 6 à 12 mois (par alignement avec ce qui se pratique en matière de chômage) pour prétendre à des indemnités, 12 mois durant lesquels ils doivent justifier d'au moins 180 jours (ou 800 heures) de travail. *«Ces changements ont un impact bien réel: nous devons refuser les indemnités*

à davantage de gens qu'auparavant. La mesure touche surtout les travailleurs à temps partiel ou ceux qui auraient pris un congé sans solde.»

La mutualité chrétienne désigne encore un autre groupe de population qui risque d'avoir une mauvaise surprise en cas d'arrêt maladie prolongé: les colocataires. La colocation est devenue monnaie courante parmi les jeunes actifs, dans les grandes villes par exemple. Avoir une même adresse fera d'eux des cohabitants, même s'ils ne font que se saluer dans l'escalier. Avec à la clé une réduction du taux d'indemnités, de 65% à 40% du dernier salaire brut perçu. ■

LIPITOR[®]

TOTALIP[®]

LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 9,21	TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 9,72
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 15,23	TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 13,62
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 10,78	TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 12,04
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 24,53	TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 25,59
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 24,53	TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 25,50
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 24,51	TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 25,11

PROTECTION
cardiovasculaire pour vos patients hyperlipidémiques¹⁻¹¹



Parce que l'avenir appartient à vos patients

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Lipitor 10 mg comprimés pelliculés - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Totalip 10 mg comprimés pelliculés - Totalip 20 mg comprimés pelliculés - Totalip 40 mg comprimés pelliculés - Totalip 80 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm avec la mention « 10 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm avec la mention « 20 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm avec la mention « 40 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm avec la mention « 80 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Hypercholestérolémie : Lipitor/Totalip est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor/Totalip est également indiqué pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Avant de commencer un traitement par Lipitor/Totalip, le patient doit suivre un régime alimentaire hypercholestérolémiant standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor/Totalip. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant généralement atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :** Le traitement par Lipitor/Totalip doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine une fois par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires :** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du (LDL-) cholestérol fixés par les recommandations en vigueur. **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique :** Lipitor/Totalip doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Personnes âgées :** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique :** **Hypercholestérolémie :** L'utilisation pédiatrique doit uniquement être mise en oeuvre par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour (voir rubrique 5.1). La dose peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour en fonction de la réponse et de la tolérance. Les doses doivent être individualisées en fonction de l'objectif thérapeutique recommandé. Des ajustements doivent être faits à intervalles de 4 semaines ou plus. L'augmentation de la dose jusqu'à 80 mg par jour est étayée par des données d'études chez les adultes et par des données cliniques limitées chez les enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir rubriques 4.8 et 5.1). Il n'existe que des données limitées d'efficacité et de sécurité, dérivées d'études en ouvert, chez les enfants âgés de 6 à 10 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. Mode d'administration : Lipitor/Totalip est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients : - Présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale. - Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6). **Effets indésirables :** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor/Totalip, 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquent : nasopharyngite. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Rare : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : hyperglycémie. Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques : Peu fréquent : cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. Affections oculaires : Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels, de l'oreille et du labyrinthe. Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleur abdominale haute et basse, éructations, pancréatite. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : oedème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent : myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie néo-vasculaire à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, oedème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations : Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor/Totalip. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Lipitor/Totalip. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Lipitor/Totalip, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor/Totalip (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique :** Les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans traités par l'atorvastatine ont présenté, en matière d'effets indésirables, un profil similaire à celui des patients traités par le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les deux groupes, quelle que soit l'évaluation de leur causalité, étaient des infections. Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturité sexuelle n'a été observé lors d'une étude d'une durée de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturité et du développement globaux, sur l'évaluation du stade de Tanner et sur les mesures de la taille et du poids. Chez les patients pédiatriques, le profil de sécurité et de tolérance était similaire au profil de sécurité de l'atorvastatine connu chez les adultes. La base de données clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 520 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 121 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 392 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant sont identiques à ceux chez l'adulte. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines - Troubles sexuels. - Dépression. - Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). - Diabète sucré : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184082 - Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE307727 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184073 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE307736 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184064 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE307745 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE322933 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE307754 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401064 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE401073 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401091 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE401107 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401116 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE401125 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401143 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en flacons) : BE401152 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : LIPITOR :** Date de première autorisation : Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23 juin 1997 - Lipitor 80 mg : 11 mars 2002 - Date de renouvellement de l'autorisation : 30 mars 2013. **TOTALIP :** Date de première autorisation : 12 octobre 2011 - Date de renouvellement de l'autorisation : 30 mars 2013 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 11/2016. Sur prescription médicale

170645 - Aug 2017



1. Pedersen TR et al. JAMA 2005;292(19):2437-45. 2. Sever PS et al. Lancet 2003;361(9364):1149-58. 3. Colhoun HM et al. Lancet 2004;364(9435):685-96. 4. LaRosa JC et al. N Engl J Med 2005;352(14):1425-35. 5. Cannon CP et al. N Engl J Med 2004;350(15):1495-504. 6. Koren MJ, et al. J Am Coll Cardiol 2004;44(9):1772-79. 7. Schwartz GG et al. JAMA 2001;285(13):1711-18. 8. Athyros VG et al. Curr Med Res Opin 2002;18(4):220-28. 9. Wannan C et al. N Engl J Med 2005;353(3):238-48. 10. Knopp RH et al. Diabetes Care 2006(7);29:1478-85. 11. Amarenco P et al. N Engl J Med 2006;355(6):549-59.



Plaintes musculaires: toutes associées aux statines?

Pourquoi l'effet nocebo doit être pris en compte

La comparaison des données de tolérance issues de la phase randomisée en aveugle de l'étude ASCOT-LLA avec celles émanant de la phase ouverte montre que les effets indésirables d'ordre musculaire rapportés sous statine ne peuvent pas tous être attribués au médicament. Ils s'apparentent à un effet nocebo: des symptômes subjectifs indésirables sont souvent attribués, à tort, à un médicament dont on pense qu'il est susceptible de les provoquer.

Nul ne conteste plus l'effet bénéfique des statines dans la prévention des événements cardiovasculaires, et ce chez un large éventail de patients (1). La robustesse de ce concept repose sur pas moins de 27 études randomisées (1). Certaines études observationnelles ont toutefois associé la prise de statines à un risque accru d'effets indésirables, plus particulièrement musculaires. Elles ont été menées à partir de données administratives émanant d'organismes assureurs et ne reposent donc pas sur la méthodologie rigoureuse imposée par les essais randomisés et contrôlés (2). Leurs résultats ont néanmoins été largement relayés par certains médias, conduisant plusieurs patients à abandonner leur traitement (3) et à s'exposer par conséquent à un risque accru de complications.

Une discordance...

Les données observées dans les études observationnelles contrastent avec celles qui émanent des études randomisées en aveugle, où le taux d'effets indésirables est généralement du même ordre chez les patients sous statine et chez ceux qui sont sous placebo (2, 4). D'aucuns ont suggéré que cette absence de différence est due à une méthode d'évaluation de la tolérance dont la sensibilité et la spécificité sont insuffisantes (5).

Les deux phases de l'étude ASCOT-LLA – la première randomisée en aveugle (6), la seconde non randomisée et ouverte (7) – constituent une réelle opportunité de comparer une évaluation de la tolérance réalisée dans le cadre d'une étude randomisée avec une évaluation effectuée dans le cadre d'une étude ouverte, la méthode suivie pour identifier les effets indésirables étant par ailleurs identique dans les deux situations (8). Rappelons que la phase randomisée et en aveugle de l'étude ASCOT-LLA a comparé l'atorvastatine 10mg/j avec un placebo chez des patients hypertendus ayant au moins 3 autres facteurs de risque cardiovasculaire et un taux de cholestérol total à jeun ≤ 250 mg/dL (6,5mmol/L), sans antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine. Elle s'est terminée prématurément, la supériorité de l'atorvastatine ayant été clairement démontrée. La prise

d'atorvastatine a ensuite été proposée à tous les participants dans le cadre d'une étude ouverte.

... due à l'effet nocebo

Quatre effets indésirables ont été pris en considération sur base des informations transmises aux agences de régulation: les plaintes musculaires, la dysfonction érectile, les troubles du sommeil et les troubles cognitifs.

Au cours de la phase randomisée, les taux annuels d'effets indésirables musculaires atorvastatine vs placebo (2,03% et 2%; $p = 0,72$) et de dysfonction érectile (1,86% et 2,14%; $p = 0,13$) ont été similaires dans les deux groupes. Le pourcentage de troubles du sommeil a été significativement moindre chez les patients traités par atorvastatine (1% versus 1,46%; $p = 0,0005$), tandis que les taux de troubles cognitifs ont été trop faibles pour permettre une analyse statistique (0,20% et 0,22%).

Les résultats sont différents pour la phase non randomisée, au cours de laquelle des effets indésirables musculaires ont été plus fréquemment rapportés par les patients prenant une statine qu'ils ne l'ont été par ceux qui n'en prenaient pas (1,26% versus 1%; $p = 0,006$). Aucune différence significative n'a été observée sur le plan de la dysfonction érectile, des troubles du sommeil et des troubles cognitifs.

Un taux accru d'effets indésirables musculaires n'est donc rapporté que lorsque patients et médecins savent qu'une statine est utilisée et pas lorsque cet usage est masqué. Il s'agit d'un effet nocebo: des symptômes subjectifs sont attribués, à tort, à un médicament dont on pense qu'il est susceptible de les provoquer (9). Ces résultats devraient rassurer médecins et patients puisqu'ils montrent que la plupart des effets indésirables musculaires attribués aux statines ne sont pas liés au médicament.

Si vous souhaitez communiquer un événement indésirable ou une plainte concernant un produit ou un dispositif médical Pfizer, veuillez le rapporter à Pfizer par fax au numéro gratuit 0800 78 614 (Belgique) / 800 26 191 (Luxembourg) ou par mail à l'adresse suivante: bel.aereporting@pfizer.com.

Références

1. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2012;380:581-90.
2. Collins R et al. *Lancet* 2016;388:2532-61.
3. Stroes ES et al. *Eur Heart J* 2015;36:1012-22.
4. Naci H et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:1139-47.
5. Abramson JD et al. *BMJ* 2013;347:f6123.
6. Sever PS et al. *Lancet* 2003;361:1149-58.
7. Sever PS et al. *Eur Heart J* 2008;29:499-508.
8. Gupta A et al. *Lancet* 2017;389:2473-81.
9. Tober JA, Newman CB. *J Clin Lipidol* 2016;10:739-47.



DÉTECTION PRÉCOCE DES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Pr Véronique Delvenne^{1,2}, Dr Gianfranco Passeri^{1,2}

1. Université Libre de Bruxelles

2. Service de Pédiopsychiatrie, HUDERF, ULB-VUB, Bruxelles

L'évaluation du développement du jeune enfant doit prendre en compte la détection précoce des troubles neurodéveloppementaux et notamment celle des troubles du spectre autistique (TSA). Face à un retard de développement du langage à 18 mois ou face à un déficit dans le contact social, cette hypothèse doit être considérée afin de réaliser une évaluation plus approfondie. Nous donnons quelques repères cliniques ainsi que les signes précurseurs afin de permettre, le cas échéant, une prise en charge la plus précoce possible. Une prise en charge précoce et spécifique permettrait une évolution plus favorable avec, comme objectif, de réduire le déficit mental et de permettre le développement des compétences spécifiques de l'enfant.

Différents symptômes développementaux peuvent faire suspecter un trouble du spectre autistique dès l'âge de 12 mois.

L'«autisme infantile précoce» est caractérisé par l'incapacité pour le bébé, dès sa naissance, d'établir des contacts affectifs avec son entourage.

Différents symptômes développementaux peuvent faire suspecter un trouble du spectre autistique dès l'âge de 12 mois et des signes inquiétants peuvent être remarqués par les parents déjà pendant la première année de vie (1). Trop souvent, à l'heure actuelle, le diagnostic est encore posé trop tardivement, ne permettant pas une prise en charge précoce dont le but est d'infléchir la trajectoire développementale déficitaire et d'améliorer les compétences adaptatives (2).

Toutefois, cette démarche de diagnostic précoce ne doit pas entraîner un excès de diagnostic d'autisme. C'est une des questions posées par l'augmentation de la prévalence (réelle ou pas) de l'autisme observée dans plusieurs pays (estimée dernièrement à 1 sur 68) (3). Tous les patients avec un trouble complexe du développement ne sont pas nécessairement des autistes. On observe 3 à 4 garçons pour 1 fille et l'association à un déficit intellectuel est de 40 à 50% (4). L'hypothèse étiopathogénique reste encore méconnue mais les facteurs génétiques pèsent de manière prépondérante et sont associés vraisemblablement à des facteurs environnementaux.

DÉFINITIONS

En 1943, L. Kanner (5) décrit sous le terme «d'autisme infantile précoce» un tableau clinique caractérisé par l'incapacité pour le bébé, dès sa naissance, d'établir des contacts affectifs avec son entourage. Il décrit avant la fin des deux premières années de vie, un isolement extrême, une profonde indifférence et un désintérêt total vis-à-vis des personnes, une grande immuabilité ainsi que des stéréotypies gestuelles, certains gestes apparaissant étranges et répétitifs, comme agiter un mouchoir continuellement devant les yeux, remuer les doigts devant le visage, déambuler sur la pointe des pieds, tourner sur soi-même, se balancer d'avant en arrière pendant longtemps. En ce qui concerne le langage, l'enfant est soit totalement muet, soit il émet des sons sans signification, soit il répète les mots sans valeur communicative. Il décrit enfin l'intelligence et la mémoire exceptionnelle de ces enfants considérant ces derniers traits comme caractéristiques de l'autisme et les distinguant de tous les autres retards de développement.

Depuis lors, les critères de classifications internationales ont beaucoup évolué à chaque édition. Le DSM-IV considérait les troubles envahissants du développement (TED): le trouble autistique, le trouble désintégratif de l'enfance, le syndrome de Rett et le syndrome d'Asperger et les TED non spécifiés (tous disparus dans le DSM-5) (6). Cette dernière catégorie, fréquemment utilisée et mal différenciée, entraînait une grande disparité dans les diagnostics posés dans les différents centres cliniques et de recherche (7).

Dans la nouvelle version du DSM-5, les troubles du spectre autistique (TSA) font partie de la nouvelle catégorie des troubles neurodéveloppementaux, pour lesquels on suppose une origine génétique commune (8). Les critères diagnostiques sont plus cohérents avec la clinique en intégrant les troubles sensoriels. Ils sont définis dans un aspect dimensionnel et rendent le diagnostic plus consistant entre les différents centres et plus stable dans le temps (**Tableau 1**).

On définit ensuite 3 niveaux de sévérité, en fonction du niveau d'aide requis pour les critères A et B. Dans cette nouvelle classification, le langage n'est plus un critère diagnostique, il est déplacé et repris dans les niveaux de sévérité.

VERS UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE

Dès la première année de vie, certains signes précoces doivent nous alerter: absence de réponse au prénom, attention visuelle réduite vers les stimuli sociaux, utilisation moins fréquente d'initiation à l'attention conjointe et des gestes communicatifs. Parfois, on peut observer précocement des mouvements du corps particuliers et un développement moteur atypique. Une dérégulation du tempérament peut être aussi observée (9).

On remarque souvent des atypies dans l'utilisation du regard (pas de fixation, pas de suivi, pas de sourire social), dans le choix des éléments fixés (avec une fascination pour les reflets ou certaines couleurs des objets) ainsi que certaines atypies sensorielles. C'est un enfant souvent calme, qui ne répond pas quand on l'appelle (suspicion fréquente de surdité), qui n'a pas de gestes d'anticipation envers l'adulte (il ne tend pas les bras) et pas d'imitation gestuelle comme faire «au revoir» avec la main. Il a tendance à s'isoler, à jouer seul dans une attitude contemplative des couleurs ou des mouvements, il ne montre pas du doigt quand il veut quelque chose (pas de pointage).

Il est décrit, la plupart du temps, un retard de développement du langage avec une absence ou une rareté du babillage, peu de vocalisations ou des bruits étranges, plus tardivement, une écholalie.

La motricité est souvent particulière dans les TSA avec, dans la petite enfance, un bébé décrit comme mou ou hypertonique.

Une autre spécificité fréquente concerne les particularités sensorielles qui peuvent être diminuées ou exagérées. On note souvent une hypersensibilité au bruit ou au toucher (la texture de certains tissus peut être insupportable) alors que la sensibilité à la douleur peut être basse. L'alimentation peut être compliquée et les troubles alimentaires précoces sont fréquents. La couleur ou la

Dans la nouvelle version du DSM-5, les troubles du spectre autistique font partie de la nouvelle catégorie des troubles neurodéveloppementaux, pour lesquels on suppose une origine génétique commune.

Tableau 1:

Critères DSM-5 des troubles du spectre autistique.

A. Difficultés persistantes sur le plan de la communication et des interactions sociales dans différents contextes (actuels ou passés): 3/3
1. Déficit dans la réciprocité émotionnelle et sociale: initiative et réponse sociale, conversation, partage d'intérêt et d'émotions.
2. Déficiences dans la communication non-verbale utilisée comme interaction sociale: coordination des moyens de communication verbaux et non verbaux, intégration des moyens verbaux et non verbaux au contexte, utilisation et compréhension du contact visuel, de la gestuelle, de la posture, des expressions faciales.
3. Difficultés à développer, maintenir et comprendre des relations sociales appropriées pour l'âge: difficulté à adapter son comportement à différents contextes sociaux, difficulté à partager le jeu symbolique et imaginaire avec autrui, absence manifeste d'intérêt pour autrui.
B. Comportements stéréotypés et intérêts restreints (actuels ou passés): 2/4
1. Utilisation de mouvements répétitifs/stéréotypés, utilisation particulière du langage: écholalie différée, phrases idiosyncratiques, propos stéréotypés et utilisation stéréotypée des objets (p.ex. alignements, rotation d'objets).
2. Insistance sur la similitude, aux routines et rituels verbaux ou non verbaux: p.ex. détresse importante face aux moindres changements, difficultés avec les transitions, pensées rigides, rituels de salutation figés, nécessité des mêmes itinéraires, sélectivité alimentaire, etc.
3. Intérêts restreints, limités ou atypiques quant à l'intensité et au type d'intérêt: p.ex. attachement excessif à un objet inhabituel, ou intérêts trop limités à certains sujets ou prenant une place très importante.
4. Hyper- ou hypo-réactivité à des stimuli sensoriels ou intérêt inhabituel envers des éléments sensoriels de l'environnement: p.ex. indifférence à la douleur/température, réponse négative à certains sons ou textures, fascination pour les lumières ou objets qui tournent.

texture de certains aliments peut poser problème. L'enfant est très sensible aux changements environnementaux, l'enfant se montrant fort mécontent si l'on prend un autre trajet par exemple. On peut aussi observer des comportements très particuliers comme des conduites de flairage, l'enfant se met à tourner sur lui-même comme une toupie, il marche sur la pointe des pieds. Face à l'incompréhension de l'adulte à comprendre son monde, l'enfant peut avoir des conduites problématiques, de l'agressivité de l'inconsolabilité.

Le retard développemental est fréquent mais en général il ne concerne pas tous les secteurs du domaine cognitif. Il importerait de développer des outils pour rechercher les zones d'hypercompétence que ces enfants présentent régulièrement (intérêts pour les chiffres et les lettres, comptage, mémoire, hyperlexie, focus sur les détails) (Tableau 2).

Le dépistage des TSA peut s'envisager dès 16 mois mais le diagnostic définitif doit parfois attendre l'âge de 3 ans pour être posé avec certitude.

Le clinicien de première ligne peut être aidé dans sa démarche diagnostique par un outil comme le M-CHAT qui

Tableau 2:

Symptômes précoces suspects d'autisme.

Déficits du contact social:
<ul style="list-style-type: none"> • regard: pas de fixation, pas de suivi, pas de sourire social; • pas de gestes d'anticipation, pas d'imitation gestuelle («au revoir»); • pas de réponse à son prénom, isolement; • pas de pointage.
Retard de développement du langage:
<ul style="list-style-type: none"> • pas de babillage, peu de vocalisations; • écholalie.
Anomalie du développement moteur: anomalie du tonus (hypo ou hyper).
Particularités sensorielles: bruit, alimentation, toucher, douleur, vision.
Sensibilité aux modifications d'environnement exagérée
Manipulation étrange des objets: tourner, flairage, alignement.
Mouvements inhabituels du corps: balancements, flapping, marche sur la pointe des pieds.
Comportements problématiques: auto ou hétéroagressivité, instabilité émotionnelle.
Retard développemental
Hypercompétences particulières

peut être utilisé dès 16 mois. C'est un questionnaire disponible sur internet (10, 11). On interroge les parents qui répondent par oui ou non aux 23 questions. Il faut suspecter un diagnostic d'autisme quand l'enfant n'obtient pas les mêmes réponses que sur la grille de cotation à soit deux des items considérés comme critiques, soit quand il n'obtient pas les mêmes réponses à trois items. Il n'est pas dit que tous les enfants qui seront identifiés comme «à risque» selon ce questionnaire auront un diagnostic d'autisme. Cependant, ces enfants devraient avoir une évaluation plus approfondie par des spécialistes d'un centre de référence pour l'autisme. Dans ces centres spécialisés, différents outils diagnostiques spécifiques seront utilisés comme l'*Autism Developmental Observational Scale* (ADOS), l'*Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) (12).

D'autres troubles neurodéveloppementaux peuvent ressembler au tableau clinique des TSA. Les troubles de la communication peuvent se rencontrer chez de futurs enfants dysphasiques alors que des troubles du comportement et de la motricité peuvent être présents précocement chez des enfants futurs «multi-DYS» avec un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.

La notion de retrait autistique correspond également à un état clinique fréquent dans les tableaux de troubles de l'attachement. Il est fréquemment observé dans les tableaux de carence ou d'hospitalisme chez le bébé (13).

Différents modèles théoriques de lecture de la clinique ont prévalu depuis Kanner. Les classifications françaises psychanalytiques parlent de troubles dysharmoniques ou

de psychoses infantiles (Mises) alors que d'autres auteurs anglais parlent de «*Multi Complex Developmental Disorder*» (MCDD) face à des tableaux de désorganisation affective et cognitive (14).

Enfin, le DSM-5 a décrit le trouble de la communication sociale pragmatique ou dysphasie sémantico-pragmatique. Les difficultés sont persistantes dans l'utilisation sociale de la communication verbale et non verbale mais le TSA est infirmé. Il existe des difficultés conversationnelles d'ajustement au contexte et à l'interlocuteur, des difficultés narratives. L'enfant a un rapport au monde concret soutenu par des difficultés avec l'implicite, l'inférence, l'humour entraînant un ajustement social défailant.

INTÉRÊT DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DES TSA

L'intérêt du diagnostic précoce devrait permettre des interventions plus efficaces (via la plasticité cérébrale) avec des effets possibles sur le quotient intellectuel, le niveau de langage, les possibilités de communication mais aussi les troubles du comportement (15). En effet, le travail de sensibilisation et d'accompagnement des parents, lorsque le diagnostic est établi, permet d'éviter une série d'expériences négatives qui sont de véritables sources d'épuisement pour l'enfant et la famille. L'incompréhension mutuelle au départ peut engendrer des difficultés relationnelles majeures et l'installation de comorbidités.

Les prises en charge des TSA se doivent d'être précoces, soutenues et structurées après une évaluation précise des forces et faiblesses de l'enfant. Elles comprennent des approches éducatives, comportementales, cognitives et développementales coordonnées. On peut citer le programme ABA, «*Applied Behavior Analysis*», la méthode PECS «*Picture Exchange Communication System*», le programme TEACCH «*Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children*» et actuellement la méthode ESDM-DENVER «*Early Start Denver Model*». Des approches de soutien parental sont également très utiles.

EN CONCLUSION

Le diagnostic précoce des troubles du spectre autistique doit encore être amélioré. Il doit être suspecté chez un nourrisson face à un retard de développement du langage, des troubles de la motricité et de la sensorialité ainsi que des troubles du contact social. L'intervention des services de première ligne s'avère très importante. La prise en charge, de l'enfant et de ses parents, devrait permettre de réduire l'impact social, cognitif et relationnel du trouble. ■

Références sur demande



STAURODORM®

**UN BON HYPNOTIQUE,
C'EST CELUI QUE L'ON PEUT STOPPER.**

STAURODORM® est un hypnotique original grâce à son double mécanisme d'action. Sa composante hypnotique facilite l'endormissement, elle contribue à un sommeil de qualité et réparateur. Sa composante anxiolytique fait les beaux jours des bonnes nuits tout en favorisant un arrêt en douceur !

STAURODORM®



BONJOUR LES BONNES NUITS

DENOMINATION DU MEDICAMENT STAURODORM 27,42 mg Comprimés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un comprimé contient 27,42 mg de Flurazépam base. *Liste des excipients* : Lactose monohydrate * ; Cellulose poudre * ; Poly (o-2 hydroxypropyl) cellulose (5,0 - 16,0% hydroxypropoxy groupe) ; Silicium dioxyde colloïdal ; Amidon de maïs ; Glycérol dibéhénate ; Stéarate de magnésium. * Utilisé sous forme de cellactose 80 qui consiste en : 75% lactose monohydrate et 25% cellulose poudre

FORME PHARMACEUTIQUE Comprimés sécables à usage oral. **DONNEES CLINIQUES - INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Le Staurodorm est indiqué dans les cas de troubles du sommeil chez des patients présentant en outre des signes d'anxiété. L'emploi de benzodiazépines n'est indiqué que lorsque les troubles sont sévères, handicapants ou s'ils soumettent l'individu à une détresse extrême. Les troubles du sommeil liés à la dépression ne constituent pas une indication des benzodiazépines seules. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement sera aussi court que possible. La durée totale du traitement ne dépassera généralement pas trois semaines, période de sevrage incluse. Dans le cas où une prolongation de traitement s'avère nécessaire, une réévaluation préalable de l'état du patient s'impose. L'on commencera par une dose faible qui sera progressivement augmentée jusqu'à obtention de l'effet optimal. L'efficacité maximale du Flurazépam est atteinte lors de la 2ème ou 3ème nuit. *a. Adultes* : dose usuelle : 1/2 comprimé le soir, 15 minutes avant le coucher. Exceptionnellement, et pour des cas rebelles, la dose pourra graduellement être augmentée jusqu'à deux comprimés. *- b. Personnes âgées ou en mauvais état général* (p.ex. insuffisants rénaux ou hépatiques) : une dose de 1/2 comprimé sera en général suffisante et constituera de toute manière la posologie initiale. *- c. Enfants* : Les enfants ont une sensibilité accrue aux effets des benzodiazépines sur le S.N.C. Le non-développement complet du schéma de métabolisation peut empêcher la formation de métabolites non actifs ou la rendre incomplète. Enfants de moins de six ans : l'emploi chez des enfants de moins de six ans est réservé à de rares indications spécifiques, après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (neuropédiatre, psychiatre). *- d. Remarque* : L'interruption de traitement après un usage prolongé se fera de manière progressive. Les effets rebond lors de l'arrêt de la thérapeutique semblent moins fréquents avec les benzodiazépines ayant un long temps de demi-vie qu'avec les benzodiazépines ayant un temps de demi-vie plus court. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients ou aux résidus. La myasthénie grave, l'hypersensibilité aux benzodiazépines constituent des contre-indications formelles à l'usage du Staurodorm; ainsi qu'en cas d'insuffisance respiratoire grave ou d'apnées du sommeil. Les troubles rénaux et hépatiques imposent la prudence quant à l'emploi de Staurodorm et les paramètres biologiques seront contrôlés. Enfants de moins de six ans : l'emploi chez des enfants de moins de six ans est réservé à de rares indications spécifiques, après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (neuropédiatre, psychiatre). **EFFETS INDESIRABLES** L'administration de benzodiazépines peut masquer une dépression préexistante ainsi que provoquer une amnésie antérograde avec troubles du comportement. Des réactions paradoxales ou psychiatriques telles qu'agitation, irritabilité, agressivité, délire, cauchemars, hallucinations, psychoses ou troubles du comportement ont été rapportées. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant et la personne âgée. L'usage de benzodiazépines peut induire une dépendance physique et ou psychique. Une toxicomanie aux benzodiazépines est possible. L'arrêt brusque peut induire un phénomène de rebond. Une agranulocytose peut parfois survenir, elle est réversible. Exceptionnellement des troubles de la personnalité, une dépression ou des symptômes paranoïaques ont été signalés. Dans certains cas, des réactions paradoxales peuvent apparaître avec augmentation de l'anxiété et des insomnies. Au niveau du système nerveux central, les effets indésirables suivants ont été rapportés : une sédation en tant que phénomène de hang-over, de la torpeur, faiblesse musculaire, fatigue, ataxie, diplopie, vertiges, céphalées. Ces phénomènes sont plus fréquents au début du traitement et ont tendance à s'estomper progressivement. Des acouphènes peuvent survenir. Des cas d'angor et de palpitations ont été rapportés. Au niveau respiratoire une augmentation du nombre d'apnées du sommeil, généralement sans signification a été rapportée, il en sera néanmoins tenu compte en cas d'obstruction des voies aériennes supérieures. Au niveau gastro-intestinal, des nausées, des vomissements, du pyrosis et rarement une augmentation de l'appétit ou une anorexie peuvent survenir. De la diarrhée, une constipation, une sécheresse buccale ou une hypersalivation ont été décrites. Une augmentation transitoire des enzymes hépatiques et de la bilirubine peut survenir. Ces phénomènes imprévisibles sont réversibles. Du prurit, une éruption cutanée, dans certains cas une photosensibilisation peuvent être constatés. Les réactions anaphylactiques sont exceptionnelles. Peuvent également se produire: dysfonctions sexuelles, troubles menstruels et de l'ovulation, troubles de la libido, très rares cas de gynécomastie. Il a été rapporté que le flurazepam a causé dans de rares cas une leucopénie et granulocytopénie ainsi qu'une élévation des sgot/sgpt, de la bilirubine totale/directe et une élévation des phosphatases alcalines. Ont été également rapportées des sensations de brûlure oculaire, de vision troublée ainsi qu'une difficulté de focalisation. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** MEDA PHARMA s.a., Chaussée de la Hulpe 166 - 1170 Bruxelles **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE130444 **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 06/2015 Copyright 2017 Mylan Inc. - AD Staurodorm A4 FR - 2017-027 - Date of creation/review 05/2017

Insomnie



Dr Luc Van Audenrode
(Lierneux)

Une prise en charge globale, dans laquelle le flurazépam a une place de choix

Le sommeil n'est pas une activité triviale et son rôle est essentiel pour un bon fonctionnement. Sa qualité doit dès lors être appréciée au même titre que sa quantité. L'insomnie est cependant un problème courant pour lequel les objectifs thérapeutiques varient en fonction des individus. Le point avec le Dr Luc Van Audenrode (Lierneux).

Comment faut-il considérer l'insomnie: comme un symptôme ou comme une maladie?

Luc Van Audenrode: «L'insomnie est une maladie, mais elle est aussi et surtout un symptôme: 80% des troubles du sommeil ont en effet une origine psycho-physiologique qu'il est souvent intéressant d'aller débusquer.»

Comment prenez-vous en charge cette insomnie?

Luc Van Audenrode: «Il est important de rappeler que la prise en charge de l'insomnie doit être globale et comporter au minimum certaines règles hygiène-détiétiques: éviter les repas trop copieux et la consommation excessive d'alcool, favoriser un exercice physique régulier, sans toutefois faire du sport intensif le soir, et éviter les situations qui empêchent une induction correcte du sommeil (GSM, liseuse, travail à l'ordinateur, etc.) dans l'heure précédant le passage au lit... A côté de ces règles, il faut laisser au patient la possibilité de faire de la relaxation, et proposer lorsque c'est nécessaire un traitement médicamenteux. Celui-ci sera soit une benzodiazépine – une classe médicamenteuse fort décriée mais dont les avantages sont majeurs dans cette indication – et les antidépresseurs.»

Peut-on mettre toutes les benzodiazépines sur le même pied?

Luc Van Audenrode: «Une benzodiazépine n'est pas l'autre, ce qui a été illustré clairement par les étoiles dites d'Anseau. On privilégiera donc celles qui possèdent un profil hypnotique marqué plutôt que celles dont l'effet majeur est anxiolytique, myorelaxant ou antiépileptique. Au moment de ma première prescription, j'aime rappeler l'intérêt du respect de quelques conditions de base: cibler la composante anxieuse lorsque nécessaire, proposer le traitement dès le départ pour une durée limitée, favoriser les vacances

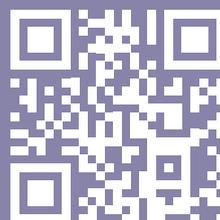
thérapeutiques en le proposant 5 jours sur 7, rassurer le patient quant au fait qu'il peut gérer lui-même ses symptômes en gardant une certaine liberté dans les prises médicamenteuses, garder à l'esprit que l'objectif du traitement est l'obtention d'un sommeil confortable, et proposer un arrêt très progressif qui évitera tout effet rebond.»

Le meilleur hypnotique, dit-on, est celui que l'on peut arrêter. Comment intégrez-vous cela dans votre prescription?

Luc Van Audenrode: «Comme je viens de le signaler, l'arrêt de l'hypnotique doit être programmé dès son instauration. Dans ce contexte, je prescris volontiers un produit que l'on peut arrêter facilement.»

Le flurazépam pourrait alors être un/votre traitement de choix?

Luc Van Audenrode: «J'apprécie beaucoup le flurazépam car cette molécule exerce un effet inducteur de sommeil rapide avant de manifester un effet hypnotique de durée moyenne grâce à un premier métabolite et un effet anxiolytique bienvenu et de longue durée d'action via un second métabolite. Je le débute à petite dose (1/2 comprimé) avant de l'augmenter progressivement si nécessaire et de toute manière après que le patient m'ait téléphoné pour évaluer le résultat. Son action inductrice de sommeil rapide associée à un effet anxiolytique durant la journée semble un peu 'magique', mais j'ai pu la constater au quotidien depuis plus de 30 ans. Mieux, je n'ai pas encore vu de patients abuser de cette molécule. Enfin, il est extrêmement facile de l'arrêter. Il possède de plus un avantage indéniable, avec son côté interactif qui permet une dynamique individuelle de traitement et offre au patient la possibilité d'être responsable de celui-ci.»



Retrouvez la vidéo de l'interview du Dr Luc Van Audenrode en scannant le code QR ci-contre.



DIAGNOSTIC PRÉCOCE D'ALZHEIMER:

D'UN DIAGNOSTIC À TEMPS À UN DÉPISTAGE DE POPULATION?

Ellen De Roeck^{1,2}, Pr Sebastiaan Engelborghs^{1,3}

1. Centre de référence pour les marqueurs biologiques de la démence (BIODEM), Département des Sciences biomédicales, Universiteit Antwerpen

2. Département de Psychologie et des Sciences de l'éducation, VUB

3. Service de Neurologie et Clinique de la mémoire, ZNA Middelheim et Hoge Beuken, Antwerpen

Grâce aux progrès enregistrés dans les études scientifiques sur les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, nous sommes à même de détecter précocement cette affection, même au cours de la longue phase préclinique lors de laquelle la maladie ne provoque aucun symptôme. Ceci offre des opportunités importantes en termes de prévention. Faut-il dès lors envisager un dépistage à l'échelle de la population?

Le dépistage de la maladie d'Alzheimer dans la population n'est jusqu'à présent pas à l'ordre du jour, tout d'abord parce qu'il n'existe pas encore de médicaments capables de la ralentir ou de la prévenir efficacement. L'utilisation de biomarqueurs nous permet de la détecter à un stade très précoce, voire préclinique, mais le coût et/ou le caractère relativement invasif de ces examens excluent toute utilisation comme outil de dépistage.

Bien que la maladie d'Alzheimer soit incurable, elle peut néanmoins être traitée. La prise en charge englobe la psycho-éducation et éventuellement une réhabilitation cognitive et/ou un traitement pharmacologique symptomatique pour certains patients. Pour la pratique clinique, la recherche de cas et un diagnostic posé à temps sont donc indiqués, y compris dès les premiers symptômes, pour autant que le patient et/ou son entourage formulent une demande d'aide.

LE CONTINUUM DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

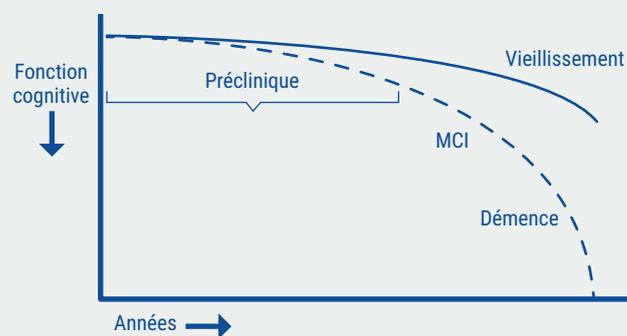
En 2011, de nouveaux critères diagnostiques ont été proposés pour la maladie d'Alzheimer (1-4). Ces critères, pour l'instant destinés à des fins de recherche, se rapportent également au stade prédéméntiel de l'affection. Pour la première fois, la maladie d'Alzheimer était considérée comme un continuum, débutant par une longue phase préclinique et se terminant par le stade démentiel (**Figure 1**). Afin de pouvoir la diagnostiquer à un stade prédéméntiel, ces critères font appel à des biomarqueurs qui reflètent la neuropathologie de l'affection. Ces nouveaux critères décrivent trois phases avec un continuum de symptômes au sein d'une phase et entre les trois phases (**Figure 1**).

La première phase consiste en une phase préclinique qui dure peut-être 10 ans ou plus. Lors de cette phase asymptomatique, il existe déjà des anomalies au niveau des biomarqueurs, sous la forme de concentrations réduites de la protéine amyloïde de 42 acides aminés ($A\beta_{1-42}$) dans le liquide céphalo-rachidien ou d'une rétention accrue du traceur de l'amyloïde au PET (tomographie par émission de positrons) (2). Le deuxième stade de la maladie a été appelé «MCI (*Mild Cognitive Impairment*) consécutif à la maladie d'Alzheimer» (1). Le patient présente des déficits cognitifs légers qui n'ont aucune influence sur les activités de la vie quotidienne. Le patient, son entourage ou le clinicien doivent observer une détérioration de la fonction cognitive. Il doit également y avoir une diminution objective du fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs. Ces déficits cognitifs sont trop sérieux pour pouvoir être attribués au vieillissement normal. Les biomarqueurs permettent d'identifier la maladie d'Alzheimer en tant que cause de ces déficits cognitifs (6). Le troisième stade de la maladie correspond au stade démentiel. En fonction du nombre de biomarqueurs positifs, on retient une probabilité faible, intermédiaire ou élevée de diagnostic de démence due à la maladie d'Alzheimer.

En bref, grâce aux progrès réalisés dans les études scientifiques sur les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, nous sommes à même de détecter précocement cette affection, même au cours de la longue phase préclinique lors de laquelle la maladie ne provoque aucun symptôme. Ceci offre des opportunités importantes en termes de prévention.

Figure 1:

Le continuum de la maladie d'Alzheimer.



D'après: Sperling RA et al. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-92.

DÉPISTAGE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS LA POPULATION?

Ces prochaines années, la population belge continuera de vieillir (5). Ceci a des conséquences importantes sur la prévalence des maladies dues au vieillissement, et s'applique en particulier à la maladie d'Alzheimer. Cette maladie a un impact négatif sur le patient, sur son entourage et sur la société (6). Gustavsson et al. (7) ont calculé, sur la base d'une étude internationale (Suède, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis), que les coûts annuels des soins résidentiels d'un patient dément atteignent en moyenne 72.500€. En 2015, 24% des Belges avaient plus de 60 ans et, suite au vieillissement de la population, ce chiffre passera à 30% en 2030 et à 33% en 2050 (5). De ce fait, le nombre de personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer va augmenter, tout comme les coûts des soins. Certains auteurs suggèrent dès lors qu'une détection précoce de cette maladie est importante pour ralentir sa progression et, partant, pour en réduire l'impact socio-économique (6-8). Suite à cela, des voix s'élèvent pour qu'on la dépiste à partir d'un certain âge [IAGG; (9)]. Ceci pourrait par exemple avoir lieu via des programmes de dépistage nationaux, à l'instar de ce qui se fait pour les cancers du sein et de l'intestin, ou via le médecin généraliste, comme pour les maladies cardiovasculaires (10). Les personnes courant un risque accru pourraient alors bénéficier à temps d'une aide et d'un soutien et, à terme, les coûts des soins pourraient être réduits. Bien qu'en soi, l'idée puisse être bonne, les études indiquent pour le moment qu'un dépistage de population semble apporter peu de valeur ajoutée (11, 12). Une récente étude australienne a comparé la recherche de cas avec le dépistage de population; les auteurs ont conclu que la plus-value est actuellement trop faible pour pouvoir recommander un dépistage de population (11). Pour nous, il y a actuellement trois barrières importantes au dépistage de la maladie d'Alzheimer dans la population.

BARRIÈRES AU DÉPISTAGE DE POPULATION

Une première barrière est qu'il n'existe pas de traitement curatif pour cette affection. Toutes les maladies cérébrales neurodégénératives qui conduisent à la démence sont pour le moment irréversibles et incurables. Un traitement est cependant possible, sous la forme d'une psycho-éducation du patient et de ses aidants proches, d'un soutien psychologique, le cas échéant, et d'une réhabilitation cognitive. Un traitement pharmacologique symptomatique peut également être envisagé chez certains patients. Ce traitement étant uniquement symptomatique, l'existence de symptômes est dès lors obligatoire. Les opposants au dépistage de population déclarent par conséquent, à raison, qu'un diagnostic trop précoce peut induire un stress inutile. En outre, on sait peu de chose au sujet des conséquences négatives d'un diagnostic posé au cours de la phase non symptomatique. Robinson (13) a interrogé 132 sujets de plus de 65 ans qui avaient subi un dépistage de la maladie d'Alzheimer. Il a découvert que, bien que la plupart d'entre eux étaient désireux de connaître le diagnostic, la majorité n'avait pas réfléchi sérieusement aux avantages et aux inconvénients d'un diagnostic précoce. Toutefois, lorsqu'on questionnait les personnes à ce sujet, ce qui les amenait à réfléchir, un certain nombre d'entre elles ne désiraient plus savoir si elles couraient un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer.

Deuxièmement, entreprendre des actions préventives n'est plus du tout possible si l'on dépiste des personnes présentant déjà des plaintes et des symptômes d'un processus démentiel (débutant). La maladie d'Alzheimer connaît en effet une longue phase préclinique (14). Les modifications cérébrales qui aboutissent finalement à la démence débutent au moins 10 ans avant que les premiers symptômes cliniques n'apparaissent. Parallèlement, nous constatons que le nombre annuel de nouveaux patients déments (incidence) affiche une tendance décroissante, ce que l'on attribue à un effet bénéfique de facteurs hygiéno-diététiques en lien avec le risque de maladies cardiovasculaires, entre autres (15, 16). Plusieurs auteurs plaident dès lors en faveur d'adaptations du mode de vie, au moins dès l'âge moyen, afin de réduire le risque de démence à un âge plus avancé (8, 16). Récemment, le

National Institute on Aging a publié des informations pratiques destinées aux patients, au sujet des mesures visant à prévenir la démence (17). Ces mesures préventives sont basées sur trois piliers:

- des facteurs liés au mode de vie (exercice physique suffisant, alimentation saine, sommeil suffisant, pas de tabac);
- un contrôle des affections médicales concomitantes (par ex. hypertension artérielle, diabète);
- des mesures mentales et sociales (rester actif sur le plan cognitif et social, et continuer à manifester de l'intérêt) (16).

Enfin, il n'existe pour le moment pas d'outils ni de techniques de dépistage fiables, valides et peu invasifs. Il n'y a en l'occurrence pas encore de test simple (comme par ex. une analyse de sang) utilisable pour déterminer le risque de maladie d'Alzheimer à l'échelle de la population.

DIAGNOSTIQUER À TEMPS GRÂCE À LA RECHERCHE DE CAS

Bien que l'on ne puisse actuellement pas guérir la maladie d'Alzheimer, elle peut malgré tout être traitée. Il existe trois modalités de traitement: psycho-éducation du patient et des aidants proches, réhabilitation cognitive et traitements pharmacologiques symptomatiques. Le fait de poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer peut dès lors avoir des implications thérapeutiques et s'avérer judicieux. Il est également nécessaire d'établir un diagnostic correct, causal, si le patient et/ou son entourage se posent des questions au sujet du pronostic, de l'évolution et de l'hérédité. En effet, plusieurs maladies neurodégénératives qui conduisent à la démence ont des pronostics et des évolutions différents (18). En résumé, si une prise en charge et un traitement sont souhaités, et afin de pouvoir les adapter aux besoins individuels du patient et de sa famille, il est indiqué de poser le diagnostic à temps.

Toutefois, le sens de l'expression «à temps» fait l'objet de discussions chez les médecins et les chercheurs. Pour certains, le sens est «le plus rapidement possible», tandis que d'autres comprennent «lorsque le patient ou son entourage demande de l'aide». Ceci se produit souvent lors de la première phase symptomatique: le stade de MCI. En utilisant les mêmes biomarqueurs, nous pouvons également détecter une maladie d'Alzheimer au stade préclinique, donc avant qu'il y ait des symptômes. Aux yeux de nombreux médecins (à juste titre, d'après nous), poser un diagnostic avant que les premiers symptômes apparaissent crée des soucis inutiles pour le patient et sa famille. On «colle» en effet une étiquette de maladie à des personnes qui n'en souffrent nullement et qui, en outre, n'ont aucune perspective de traitement curatif. Par conséquent, nous pouvons conclure qu'un diagnostic précoce, à

Avec les connaissances actuelles, nous ne pouvons pas prédire combien de temps il faudra pour qu'une personne souffrant d'une maladie d'Alzheimer préclinique développe effectivement des symptômes.

savoir constater une (prédisposition à une) maladie neurodégénérative avant qu'elle ne se soit manifestée, n'est pour le moment pas judicieux pour la pratique clinique. Il est en revanche sensé de poser à temps un diagnostic correct, dès les premiers symptômes, pour autant que le patient et son entourage en soient demandeurs. De cette manière, il sera possible de leur offrir une aide adéquate.

LA RECHERCHE DE CAS SELON UNE PERSPECTIVE SCIENTIFIQUE

Pour pouvoir faire des progrès sur le plan du diagnostic et du traitement de la maladie d'Alzheimer, il est important d'en mieux comprendre les processus physiopathologiques sous-jacents. Pour ce faire, il est nécessaire d'examiner le patient le plus tôt possible lors du processus neurodégénératif. Un meilleur diagnostic, plus précoce, permet également de tester de nouveaux médicaments à une phase moins avancée de la maladie, ce qui augmente les chances de trouver un médicament curatif (19, 20).

Une méthode actuellement utilisée pour dépister les personnes le plus tôt possible est la recherche de cas. Pour les études scientifiques, nous distinguons actuellement trois groupes qu'il est très intéressant de suivre. Le **premier groupe** est constitué des personnes présentant une variante héréditaire, autosomique dominante, de la maladie d'Alzheimer. Dans ce groupe, nous pouvons suivre la maladie avant même que le processus pathologique n'ait débuté, et jusqu'à la fin (autopsie cérébrale). L'étude de toutes sortes de biomarqueurs nous permet ainsi d'en apprendre beaucoup sur les toutes premières modifications physiopathologiques cérébrales.

Un **deuxième groupe** est constitué des patients souffrant d'un MCI dû à la maladie d'Alzheimer. Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études cliniques avec de nouveaux médicaments potentiels contre cette affection se sont avérées négatives. Ceci est peut-être essentiellement lié au fait que ces études étaient principalement ciblées sur le stade démentiel de la maladie, lorsque les dégâts cérébraux sont déjà très étendus. Pour cette raison, beaucoup d'études cliniques sont actuellement conduites au stade MCI de l'affection. Étant donné que, selon l'hypothèse de la cascade de l'amyloïde, la protéine amyloïde joue un rôle central dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, bon nombre de nouveaux traitements sont ciblés sur cette protéine. On développe également des immunothérapies passives. Une diminution des plaques d'amyloïde a été observée avec l'aducanumab, un anticorps monoclonal, une baisse par ailleurs associée à un ralentissement de la détérioration cognitive (21).

Enfin, un **troisième groupe** auquel on prête de plus en plus attention est celui des personnes souffrant de plaintes cognitives subjectives (SCD, *Subjective Cogni-*

tive Decline), à savoir des plaintes cognitives nettes, mais sans déficit aux tests (de dépistage) neuropsychologiques. De plus en plus de chercheurs (22, 23) estiment que les SCD sont considérés comme un stade intermédiaire entre le stade asymptomatique et le stade MCI. Molinuevo et al. (23) ont dès lors très récemment publié un certain nombre de critères «diagnostiques» afin d'inclure les personnes souffrant de SCD dans les études scientifiques. Premièrement, la personne doit présenter des plaintes cognitives subjectives, mesurées avec un outil développé à cet effet. Toutefois, il n'existe pas encore d'outil permettant de mesurer les plaintes subjectives que l'on puisse considérer comme une «référence». Deuxièmement, la personne souffrant de SCD doit obtenir un score normal aux tests cognitifs standardisés. Ceci est opérationnalisé comme un score supérieur à 0,5 à la CDR (*Clinical Dementia Rating*), pas de déficit supérieur à -1,5 DS dans l'un des domaines cognitifs et pas de déficit supérieur à -1,0 DS de la moyenne dans plus de deux domaines cognitifs. Les biomarqueurs de l'Alzheimer permettent donc d'identifier les personnes souffrant de SCD consécutifs à la maladie d'Alzheimer. Ce groupe est très intéressant pour les études scientifiques concernant cette affection.

Les études récentes vont encore plus loin, en incluant des volontaires n'ayant aucune plainte. Les dosages de biomarqueurs permettent de déterminer s'ils courent un risque accru de développer des symptômes d'une maladie d'Alzheimer (et donc si elles présentent un Alzheimer préclinique). Les médicaments qui freinent la formation de la protéine amyloïde toxique dans le cerveau sont sans doute très adaptés en tant que médicaments préventifs s'ils sont administrés au stade préclinique. Ainsi a récemment été mise sur pied l'étude EARLY (www.earlytrial.com), une étude multicentrique mondiale dans laquelle des personnes souffrant d'une maladie d'Alzheimer préclinique sont traitées par un inhibiteur de la β -sécrétase (versus un placebo), dans le but de retarder l'apparition des premiers symptômes.

RECHERCHES FUTURES

Pour trouver un médicament pour la maladie d'Alzheimer, il est avant tout nécessaire que le diagnostic de l'affection soit posé plus tôt, et plus correctement. À cet égard, les étapes suivantes sont requises.

Amélioration des outils de dépistage cognitif subjectif

Molinuevo et al. (23) espèrent développer à terme un outil rapide de dépistage pour la mesure des plaintes cognitives subjectives, qui pourra être utilisé dans les études ultérieures. En outre, les plaintes cognitives subjectives sont fortement liées à d'autres facteurs tels que les plaintes dépressives, l'anxiété, la personnalité, mais aussi le contexte culturel (22). Il est dès lors important d'en

apprendre davantage au sujet du lien entre les plaintes cognitives et ces facteurs, afin que les outils de dépistage puissent en tenir compte et que les études puissent inclure les personnes adéquates.

Amélioration des outils de dépistage cognitif rapides

À l'heure actuelle, tant pour le dépistage que pour le suivi dans le cadre d'études, on fait essentiellement appel aux outils de dépistage cognitif rapides, qui sont des tests manuscrits ou informatiques utilisés pour détecter facilement et rapidement une détérioration cognitive. L'outil de dépistage cognitif rapide le plus utilisé pour la détection du MCI et de la démence est le MMSE (*Mini Mental State Exam*) (24, 25), qui présente toutefois plusieurs limites (25). Ainsi, le niveau d'instruction a une influence sur les résultats, l'outil n'est pas assez sensible pour détecter des problèmes cognitifs légers, et il n'est pas disponible gratuitement, ce qui fait qu'il en existe plusieurs versions. C'est surtout pour les études scientifiques que l'existence de plusieurs versions est problématique et qu'elle complique la comparaison entre les études. Bien qu'il existe plusieurs alternatives disponibles au MMSE,

aucune d'entre elles n'est suffisamment bonne pour un dépistage de population. De plus amples études sont par conséquent indiquées pour améliorer les outils de dépistage cognitif, afin qu'ils deviennent plus spécifiques pour dépister la maladie d'Alzheimer.

Biomarqueurs

Les biomarqueurs actuels permettent parfaitement de démontrer (ou d'exclure) une maladie d'Alzheimer. En pratique clinique, ceci est possible dès le stade MCI. Lors des études scientifiques, ces biomarqueurs sont également utilisés pour la détection de la maladie d'Alzheimer au stade préclinique. Le problème est qu'ils n'ont pas de valeur prédictive en termes d'évolution ou de pronostic. Avec les connaissances actuelles, nous ne pouvons pas prédire combien de temps il faudra pour qu'une personne souffrant d'une maladie d'Alzheimer préclinique développe effectivement des symptômes. Les études scientifiques actuelles sur les biomarqueurs se ciblent sur cette question. ■

Références sur demande

SAVE THE DATE!

Vendredi 22 septembre 2017

L'asbl Pinocchio fête ses 20 ans!



L'asbl Pinocchio fêtera ses 20 ans le vendredi 22 septembre 2017 à l'Hôpital Militaire Reine Astrid.

La **séance académique** se déroulera de **09h00 à 12h00** et sera suivie d'une réception offerte par Pinocchio.

La matinée sera animée par un quintette à vent de la Musique Royale des Guides en présence de son **Altesse Royale la Princesse Astrid**. La parole sera donnée à nos sponsors, volontaires, parents et enfants brûlés.

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à contacter Nathalie Cornelis par téléphone au 0475 65 27 37 ou par mail: pinocchio1@skynet.be

www.asblpinocchio.be

25^{ème} JOURNÉE DE CARDIOLOGIE POUR LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE UCL, Bruxelles

DATE:
samedi 7 octobre 2017

LIEU:
Auditoire Lacroix, Cliniques Universitaires Saint-Luc

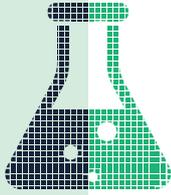
THÈME:
25.000^{ème} angioplastie coronaire
aux Cliniques Universitaires Saint-Luc

Une demande d'accréditation a été introduite pour ces sessions

Renseignements:
02/529.43.74 ou angela.dasilva@servier.com

en collaboration avec





ESPACE
PHARMA

Levure rouge de riz: l'expérience avisée des praticiens de première ligne

Dr Vincent Hidalgo

Le problème de l'hypercholestérolémie reste omniprésent dans la pratique du médecin généraliste. Si le sujet continue à faire couler beaucoup d'encre sur les valeurs biologiques à atteindre et à partir desquelles il faut traiter, tout le monde s'accorde pour dire qu'une prise en charge efficace des patients s'impose. Nous avons interrogé le Dr Ferhat Khettab (généraliste, Ganshoren) sur son approche de l'hypercholestérolémie en cabinet de médecine générale et plus particulièrement sur ses attentes par rapport à la levure rouge de riz.

Avez-vous l'habitude de prescrire ou de conseiller à vos patients la levure rouge de riz?

Dr Khettab: «J'ai en effet l'habitude de prescrire sous cette forme de levure rouge les traitements hypocholestérolémiants, soit à des patients chez qui je découvre une hypercholestérolémie légère à modérée et qui ne souhaitent pas rentrer dans la prise des statines conventionnelles, soit chez des patients qui présentent des effets secondaires sous statines. La prévention secondaire constitue également un bon terrain pour la levure rouge de riz.»

Quelle est la forme que vous préférez? La forme lactone qui nécessite une métabolisation ou la forme hydroxy-acide de seconde génération, directement active?

Dr Khettab: «J'ai opté pour la seconde génération – sous forme hydroxy-acide – car je suis persuadé que son profil de sécurité est encore supérieur aux formes lactones. Il a en effet été démontré clairement que ce sont les formes lactones qui ont un effet délétère sur les cellules musculaires. Il faut bien se rendre compte que, dans le cadre de la prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire, les patients à qui l'on demande – et c'est indispensable – de modifier leur mode de vie en pratiquant de l'exercice physique même modéré ou de la marche, se plaignent rapidement et plus fortement de douleurs musculaires lorsqu'ils sont sous statines conventionnelles. Il est donc indispensable que nous disposions dans notre arsenal

thérapeutique d'une alternative crédible, en termes d'efficacité et de tolérance, aux statines.»

Votre expérience clinique corrobore-t-elle votre raisonnement théorique?

Dr Khettab: «Mon expérience clinique confirme en effet totalement cette vision.

D'une part, chez les patients naïfs en statines, je n'ai jusqu'à présent relevé aucun problème significatif en termes d'effets secondaires. D'autre part, même chez les patients intolérants aux statines ou ayant présenté des effets secondaires avec ces molécules, le passage à la levure rouge de riz de seconde génération n'a entraîné – jusqu'à présent – aucun retour de ces effets secondaires. Chez les personnes de plus de 50 ans – un groupe-cible majeur dans la prévention cardiovasculaire – l'absence de douleurs musculaires leur permet de continuer à vaquer à leurs occupations, pratiquer le jardinage ou la marche, voire du sport et ainsi de préserver leur mobilité, leur indépendance et donc aussi leurs articulations!»

Pour conclure, estimez-vous que le Cholesfytol® soit une bonne recommandation chez les patients en prévention primaire avec hypercholestérolémie légère à modérée ou en cas d'intolérance aux statines?

Dr Khettab: «Je suis toujours prudent quand il s'agit de recommander un produit particulier, mais je crois que dans le cas présent, le Cholesfytol®, levure rouge de riz de seconde génération, peut être prescrit en toute confiance, tant pour son efficacité que pour son profil de tolérance.»



Cholesfytol[®] plus

respecte les dosages autorisés !

► Composition UNIQUE et STANDARDISÉE

► **10 mg monacoline K** de 2^{ème} 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[®]

* 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

FIBROMYALGIE:

ENTRE CERTITUDES ET INCERTITUDES, ÉVITER L'ERRANCE MÉDICALE

Interview du Dr Etienne Masquelier (CHU UCL Namur Godinne; Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)

par le Dr Dominique-Jean Bouilliez

La fibromyalgie, trouble de la santé dont les contours ne sont pas clairement perçus, désigne habituellement une fatigue importante associée à des troubles du sommeil et à des douleurs diffuses liées à des points douloureux à la pression. Chroniques, ces manifestations sont l'objet d'épisodes plus ou moins intenses et sont associées à une constellation de troubles divers. La particularité de cette affection est l'absence de signes biologiques et radiologiques dans la pratique clinique courante. Sa prévalence serait considérable, surtout chez les femmes. En raison des incertitudes qui l'entourent, la fibromyalgie est depuis plusieurs années l'objet de questionnements récurrents, de la part des patients et de leur entourage, des associations qui les représentent, des professionnels de la santé, des firmes pharmaceutiques, des experts et des autorités de régulation. Le point sur ce qui pourrait aider à éviter l'errance médicale dont font l'objet ces patients avec le Dr Etienne Masquelier.

La fibromyalgie est une pathologie très controversée, au point que certains mettent en doute sa réalité. Qu'en est-il?

Dr Etienne Masquelier: «La fibromyalgie est à mes yeux à la fois une maladie et un syndrome. Elle est classée dans la CIM-10 au chapitre des syndromes douloureux musculo-squelettiques et des tissus mous. Ce syndrome est cependant fort complexe et hétérogène, ce qui fait peur et peut expliquer que d'aucuns aient mis en doute son existence. Ce n'est qu'en 1992 que l'Organisation mondiale de la Santé a reconnu cette maladie comme rhumatismale, alors qu'elle était auparavant considérée par le corps médical comme une maladie psychiatrique. C'est cependant avec un travail de réflexion sur son hétérogénéité que l'on arrivera à comprendre cette pathologie, à identifier certains sous-groupes et donc à mieux la prendre en charge. Quoi qu'il en soit, on peut retrouver quelques points communs: des raideurs prédominantes, une fatigue importante dès le réveil, une grande fatigabilité et des troubles du sommeil, avec de nombreux symptômes satellites comme des céphalées de tension ou des troubles de la concentration ou de la mémoire de travail... Il existe plusieurs degrés de sévérité, certains patients parvenant à s'adapter, d'autres étant réellement invalidés par les symptômes, surtout lorsque le contexte familial est plus difficile. Pratiquement aussi, on constate que les patients qui souffrent de fibromyalgie se situent souvent dans un contexte où leurs activités dépassent leurs limites en termes de résistance.»

«La question se pose aujourd'hui de savoir si on ne devrait pas plutôt la considérer comme une maladie du système nerveux plutôt que comme une affection rhumatologique: il existe en effet une dérégulation du système nerveux central ainsi que des perturbations au niveau du système nerveux périphérique, notamment des fines fibres nociceptives cutanées, du moins sur modèle animal. Reste à savoir s'il existe une corrélation entre cette atteinte et la douleur.»

«La fibromyalgie a été définie et redéfinie à plusieurs reprises. Mais la classification qui reste la plus claire à mes yeux est toujours celle de 1990, qui définit clairement la notion de tender points et la présence d'une douleur après l'effort, qui semble pathognomonique de la maladie, beaucoup plus que la douleur pendant l'effort.»

Dr Etienne Masquelier
(CHU UCL Namur Godinne;
Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)



Cette hétérogénéité, accompagnée d'un manque de reconnaissance de la maladie de la part de certains médecins, conduit de nombreux patients à une errance médicale qui accentue la chronicité de la maladie. Peut-on l'éviter?

«Il existe effectivement une lacune d'enseignement à ce propos. Mais cela n'explique pas tout. Je pense qu'une bonne manière de remédier à cela est de passer d'un modèle biomédical de la maladie (qui exclut certaines maladies et en réduit d'autres à leurs symptômes somatiques) à un modèle bio-psycho-social. Cela dit, certains signes et symptômes devraient nous permettre de réduire le risque d'errance médicale. Mais, pour cela, il faut d'abord s'imprégner du caractère multifactoriel de la maladie et ne pas la réduire aux douleurs exprimées.»

«On sait par exemple que 25% des patients lombalgiques évoluent vers un syndrome fibromyalgique. C'est donc déjà une première population à laquelle on doit être attentif. Il en va de même des personnes, surtout de sexe féminin, qui présentent des douleurs localisées depuis plusieurs années: migraines ou plutôt céphalées de tension, douleurs dorsales, épicondylites, syndrome de l'intestin irritable... Ces douleurs dites 'fixées' sont généralement de moins bon pronostic que lorsqu'il s'agit de douleurs migrantes.»

«Les études rétrospectives ont par ailleurs montré qu'il n'y a pas de type de personnalité caractéristique. Par contre, il existe un style de vie particulier, qui se marque souvent au début par de l'hyperactivité (chez

70-80% des patients) et un grand engagement social ou professionnel, qui pourrait mener à une charge allostatique excessive.»

Que signifie ce concept?

«L'allostase est définie comme le processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur entre les limites des valeurs normales en adaptant son comportement. Elle est ainsi la caractéristique d'un écosystème qui résiste aux changements (perturbations) et conserve un état d'équilibre. La charge allostatique ("allo" pour variable) est un concept qui renvoie aux conséquences négatives du stress sur l'organisme et qui s'accumulent avec le temps. Le stress entraîne une cascade d'événements adaptatifs dans l'organisme. Mais lorsque le stress est chronique, cette adaptation a des conséquences négatives sur plusieurs systèmes de l'organisme (cardiovasculaire, neuro-endocrinien, inflammatoire, métabolique).»

«En plus de favoriser l'apparition de plusieurs maladies chroniques, ces conséquences auraient aussi pour résultat de diminuer graduellement la capacité de l'organisme à répondre adéquatement au stress. La fatigabilité à l'effort (physique bien sûr, mais aussi cognitif) devient dès lors aussi l'un des signes prémonitoires de la maladie.»

«La fibromyalgie a été définie et redéfinie à plusieurs reprises. Mais la classification qui reste la plus claire à mes yeux est toujours celle de 1990, qui définit clairement la notion de tender points et la présence d'une douleur après l'effort, qui semble pathognomonique de la maladie, beaucoup plus que la douleur pendant l'effort. Cette douleur après l'effort doit attirer l'attention du patient sur le fait qu'il va peut-être un peu trop loin, et doit aussi attirer l'attention du médecin pour guider son patient dans l'éducation thérapeutique. Par ailleurs, si ces tender points sont importants, il ne faut se focaliser ni sur leur nombre (12 points positifs sur 18 ne veulent rien dire car l'allodynie est généralisée!), ni sur leur localisation

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

** 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.

(ils peuvent se situer à proximité des zones décrites). Lorsque ces douleurs sont locales mais répondent à cette notion de "pression", elles peuvent être l'expression d'un état "préfibromyalgique" qui peut être influencé de manière positive par une kinésithérapie adaptée.»

«Quoi qu'il en soit, la sensibilité à la pression est probablement le reflet d'un état de sensibilisation centrale que l'on ne peut passer sous silence et qui peut s'amplifier avec le temps. Par ailleurs, un autre signe clinique intéressant est le phénomène du wind up like pain: quand une zone corporelle est stimulée de manière répétitive, l'intensité de ce stimulus est perçue comme étant de plus en plus douloureuse au fil du temps, par activation des petites fibres.»

Une fois le diagnostic évoqué, quand et à qui référer? Que dire au patient?

«Lorsqu'on évoque la possibilité d'une fibromyalgie, un mot souvent stigmatisant pour le patient, il faut l'associer dès le début à une explication circonstanciée qui lui permettra de mieux comprendre les implications dans son quotidien et le pronostic de la maladie. Et ce pronostic n'est pas aussi négatif que certains veulent bien le laisser penser. Avec cette maladie, nous sommes clairement dans le mode du partenariat avec le patient. Quant à l'explication à lui donner, elle doit être réaliste – en expliquant les notions d'hypersensibilité centrale ("ce sont les mécanismes qui sont perturbés à l'intérieur et il ne sert à rien de faire une infiltration...") et de fatigabilité – et optimiste – tout en faisant comprendre que la maladie ne va pas disparaître par un coup de baguette magique en quelques jours comme une simple angine. Il faut faire comprendre aussi que toutes les douleurs sont liées entre elles. Il ne sert donc à rien de se focaliser sur l'une d'entre elles, notamment en réalisant des radiographies localisées. Mais cela prend du temps.»

«À la question de savoir quand référer, je répondrais par une lapalissade: quand on le sent nécessaire... Plusieurs spécialistes sont capables et formés pour prendre en charge cette maladie: les médecins de médecine physique, les spécialistes de la douleur, les neurologues, les rhumatologues, les généralistes également. Mais avant cela, il faut s'assurer que la personne à laquelle on réfère le patient connaît bien la maladie. Et s'y intéresse. Les diagnostics différentiels sont en effet multiples, et le risque de recourir à des examens complémentaires itératifs est réel.»

Peut-on définir une stratégie de prise en charge lors de la première consultation?

«Le pronostic est incontestablement meilleur lorsque la prise en charge est globale et multidisciplinaire. Cette première consultation – qui demande un temps pour

le diagnostic, un temps pour les explications, un temps pour la mise en place de l'éducation du patient – ne se traduira donc pas toujours ni nécessairement par une prescription. Il faut, avec le patient, faire l'inventaire des implications de sa maladie dans sa vie courante et évoquer l'hygiène de vie.»

«On lui proposera aussi des exercices graduels, avec un mode de vie adapté intégrant les changements de rythme, ce qui implique notamment d'expliquer ce qu'est une sieste, les bénéfices que l'on peut en tirer, les modalités de cette sieste...»

«On aidera le patient à connaître ses limites (mais elles seront différentes à chaque consultation) de manière à éviter le contexte stigmatisant de la "performance" dans la société du travail. La kinésithérapie avec un praticien au fait de la pathologie est également primordiale et comportera un apprentissage à la perception de la fatigabilité.»

«Quant aux antalgiques, ils ne peuvent être évités. Mais on aura recours essentiellement aux antalgiques du premier palier après avoir expliqué au patient ce qu'on attend de ce traitement et en l'individualisant en fonction de l'âge du patient, de son activité professionnelle, de ses activités de loisir, et de son environnement social et familial. On veillera aussi à lui apporter de l'aide sur le plan de l'accompagnement psychologique (le risque de dépression est majeur!), idéalement avec un comportementaliste.»

«Enfin, en l'absence d'amélioration avec ce traitement simple, mais qui n'agit que sur la partie émergée de l'iceberg, on pourra s'attaquer au problème de fond avec des molécules qui agissent sur le seuil de la douleur: l'amitriptyline, la duloxétine, pour n'en citer que certaines, en expliquant au patient la finalité de ce traitement. En bref, il faudra apprendre au patient à gérer ses symptômes et l'accompagner en lui faisant comprendre qu'il n'est pas ralenti mais limité dans la répétitivité de l'effort.» ■

Références

1. Masquelier E. Le syndrome fibromyalgique. <http://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/Masquelier.pdf>
2. Lemstra M, Olszynski WP. The effectiveness of multidisciplinary rehabilitation in the treatment of fibromyalgia: a randomised controlled trial. *The clinical journal of Pain* 2005;21:116-74.
3. Curtay JP, Blanc-Mathieu V, Thomas T. Fibromyalgie: un programme global pour améliorer votre santé et renouer avec le bien-être. Editions Thierry Souccar, Vergèze (Gard), 2011.
4. Bauer JA, Imbs S, Charrière A. La fibromyalgie: en guérir c'est possible. Eds Guy Trédaniel, Paris, 2004.
5. Macfarlane, et al. Eular revised recommendations for management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2016.

BOUGEZ SANS PEINE !

LE N°1 POUR LES ARTICULATIONS*



Flexofytol®



extrait *bio-optimisé* de curcuma



**BIODISPONIBILITÉ
EXCEPTIONNELLE**

existe en 60 & 180 caps



Flexofytol® contribue à :

- maintenir la souplesse des **ARTICULATIONS**,
des **MUSCLES** et des **TENDONS**
- limiter le vieillissement du **CARTILAGE**

Plus d'infos sur www.flexofytol.be

*Sources IMS 2016 – market joint care systemic OTC **Decrease of a specific biomarker of collagen degradation in osteoarthritis, Coll2-1, by treatment with highly bioavailable curcumin during an exploratory clinical trial. Henrotin et al. BMC Complementary and Alternative Medicine 2014, 14:159




Tilman®

Votre santé par les plantes

www.tilman.be

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON *DE NOVO*



Wietse Wiels¹, Dr Anja Flamez²

1. Assistant en Neurologie

2. Chef de clinique en Neurologie, UZ Brussel

La maladie de Parkinson est une affection fréquente qui influence pratiquement tous les aspects de la santé physique et psychique, et qui entraîne une lourde charge pour les patients et leurs proches. Il est dès lors recommandé d'instaurer une prise en charge pluridisciplinaire globale et d'intervenir à temps sur les différents éléments du tableau clinique. Dans cet article, nous donnerons un aperçu des traitements actuels. Sur ce plan, nous prêterons surtout attention aux médicaments actuellement disponibles, bien qu'il soit important de souligner également la prise en charge non médicamenteuse. Nous expliquerons la prise en charge pratique d'un patient dont la maladie vient d'être diagnostiquée. Il peut tant s'agir d'un patient «jeune» que d'un patient «âgé». Cette dichotomie orientera les choix thérapeutiques du neurologue traitant, en combinaison avec les facteurs spécifiques du patient et du médicament.

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative qui touche environ 1% de la population de plus de 60 ans. Les patients présentent une combinaison de symptômes moteurs (tremblements au repos, rigidité et bradykinésie) et non moteurs (autonomes, cognitifs, affectifs...), qui peuvent parfois survenir tôt durant l'évolution de la maladie. La présence de la triade motrice suffit le plus souvent pour poser le diagnostic. Il est rare qu'il faille recourir à des examens complémentaires (IRM cérébrale, DaTscan®) ou à un traitement d'essai par lévodopa. Les traitements oraux disponibles peuvent initialement bien contrôler les symptômes. Toutefois, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, des complications motrices, d'une part [fluctuations, dyskinésies dopa-dépendantes (LAD)] et des symptômes non moteurs plus marqués, d'autre part, vont compliquer le traitement. Dans ce cas, on peut envisager des traitements plus invasifs (stimulation cérébrale, gel intestinal, apomorphine...). Le but ultime du traitement de la maladie de Parkinson est de soulager les symptômes à court terme, de différer les complications motrices le plus longtemps possible et, idéalement, de ralentir le processus pathologique.

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON DE NOVO

Lors de l'instauration d'un traitement, il faut non seulement tenir compte de facteurs liés au patient, comme l'âge, la nature et la sévérité des symptômes, d'éventuelles comorbidités et le risque d'incapacité de travail, mais aussi des possibilités des médicaments disponibles. Pensons sur ce plan à l'efficacité, aux effets indésirables à court et à long terme, à la facilité d'utilisation, à la capacité de différer/provoquer des complications motrices et aux preuves éventuelles au sujet de la neuroprotection. À cet égard, plusieurs recommandations, directives et algorithmes ont été formulés ces dernières années (1-4).

Traitement des symptômes moteurs: quoi?

Les symptômes moteurs typiques sont attribuables à une diminution de la capacité cérébrale de synthétiser,

Tableau 1:

Préparations disponibles en Belgique en 2017.

Classe	Molécule(s)
Lévodopa + DDI	Lévodopa + bensérazide
	Lévodopa + carbidopa (gel intestinal)
Inhibiteurs de la COMT	Entacapone
	Tolcapone
Agonistes dopaminergiques	Apomorphine
	Bromocriptine
	Pramipexole
	Ropinirole
	Rotigotine
Inhibiteurs de la MAO-B	Rasagiline
	Safinamide
	Sélégiline
Anticholinergiques	Bipéridène
	Procyclidine
	Trihexyphénidyle
Préparations combinées	Lévodopa + carbidopa + entacapone

stocker et libérer adéquatement la dopamine, suite à une perte des neurones dopaminergiques nigrostriés. La pierre angulaire du traitement est donc la dopathérapie (DRT, *dopamine replacement therapy*), grâce à laquelle on essaie de compenser cette diminution de capacité. On peut également envisager un traitement non dopaminergique, même s'il n'offre le plus souvent qu'un soulagement transitoire et s'il doit souvent être arrêté prématurément, en raison d'effets indésirables ennuyeux.

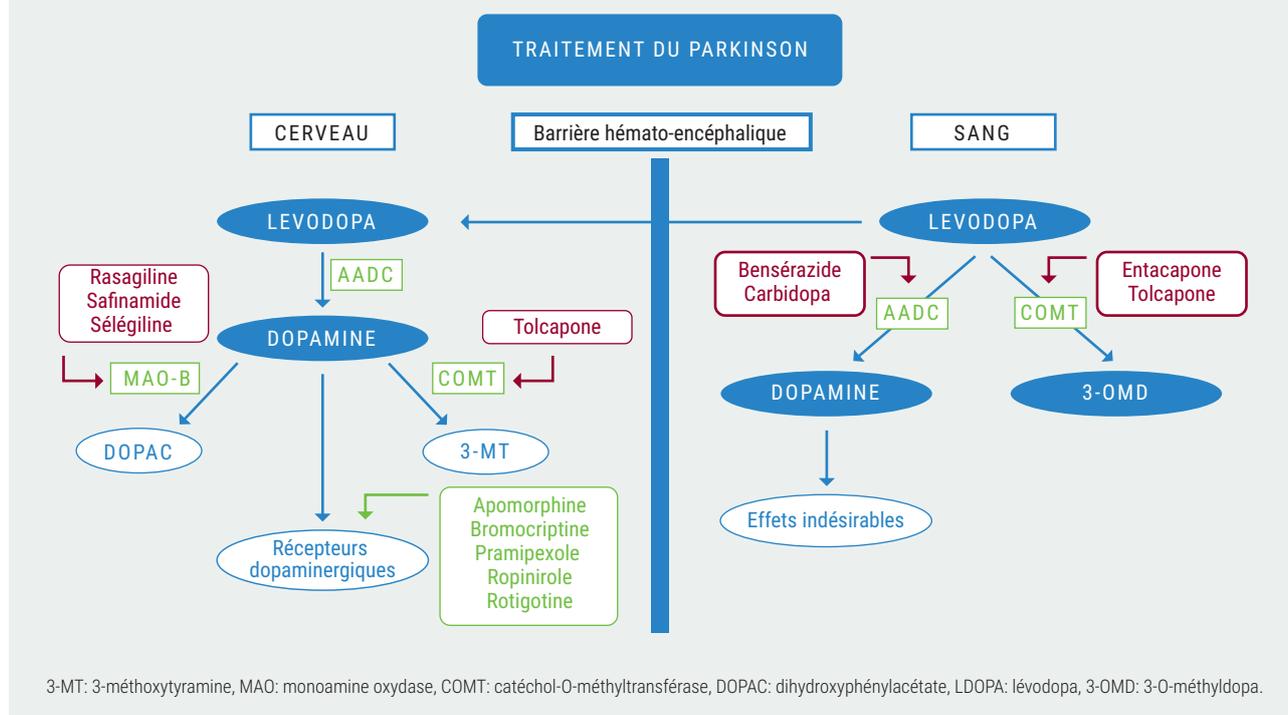
Traitement non dopaminergique

Les anticholinergiques (pour les exemples, voir **tableau 1**) furent les premiers médicaments disponibles pour le traitement de la maladie de Parkinson et ils ont un effet modeste sur les symptômes moteurs. Il est intéressant de savoir qu'en 1867, Charcot et al. ont décrit que la belladone, qui contient de l'atropine, pouvait améliorer les tremblements en cas de «*paralysie tremblante*». De ce fait, on a suggéré qu'elle serait surtout utile en cas de prédominance de tremblements – même si certaines études mettent ceci en doute. Son utilisation est en outre limitée par la survenue d'effets indésirables neuropsychologiques parfois sévères, en plus des effets indésirables anticholinergiques classiques tels que xérostomie, constipation, vue trouble... (5, 6).

Figure 1:

Dopamine replacement therapy (DRT).

La lévodopa, un précurseur de la dopamine, traverse la barrière hémato-encéphalique et est transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase; les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase freinent la dégradation de la lévodopa dans le sang (entacapone) et dans le cerveau (tolcapone); les inhibiteurs de la monoamine oxydase B freinent la dégradation de la dopamine; les agonistes de la dopamine stimulent directement les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques.



L'amantadine est un antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA qui entraîne une diminution de la recapture et une augmentation de la libération synaptique de dopamine, noradrénaline et sérotonine. Elle a un effet minime sur les symptômes moteurs. Étant donné son profil d'effets indésirables défavorable (insomnies, anxiété, céphalées, confusion, xérostomie, *livedo reticularis*) et le fait qu'elle n'est plus disponible en Belgique depuis quelques années, elle n'est plus que rarement utilisée en cas de Parkinson *de novo*. Elle est encore principalement prescrite plus tard lors de l'évolution de la maladie, pour traiter les LAD, mais ceci sort du cadre de cet article.

Traitement dopaminergique

La dopathérapie est la pierre angulaire du traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson. On peut compenser le manque de dopamine de plusieurs manières (**Figure 1**); les préparations disponibles en 2017 en Belgique sont reprises au tableau 1.

a. Lévodopa

La lévodopa est toujours le médicament le plus puissant pour combattre les symptômes moteurs. Le problème est qu'assez précocement, et assurément aux posologies plus élevées, des fluctuations motrices et des LAD peuvent

survenir, qui peuvent être très gênantes, en particulier chez les patients plus jeunes. Ainsi, dans l'étude ELLDOPA, 16% des patients inclus dans le groupe recevant la dose la plus élevée (600mg/j) avaient déjà des LAD au bout de 9 mois de traitement (7). Une autre étude a démontré que les dyskinésies se développaient déjà en moyenne 6 mois après l'instauration du traitement, dans une population parkinsonienne africaine. Dans cette étude, la survenue de LAD ne semblait pas dépendante de la durée du traitement, mais elle était plutôt associée à une durée de maladie plus longue et à une dose journalière totale plus élevée (15). La lévodopa est le plus souvent bien tolérée, et les effets indésirables les plus fréquents – nausées et hypotension – sont généralement légers et transitoires.

On s'interroge également toujours sur les éventuelles propriétés neuroprotectrices de la lévodopa. Bien qu'elle ait été conçue spécifiquement pour répondre à cette question, l'étude ELLDOPA n'a pas permis de tirer de conclusions, en raison de la période de *wash-out* de 2 semaines, trop courte (7).

b. Inhibiteurs de la COMT

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase diminuent la dégradation périphérique de la lévodopa, suite à quoi sa demi-vie s'en trouve allongée. L'entacapone ne

En dépit du fait que la maladie de Parkinson ait traditionnellement été caractérisée par ses aspects moteurs, on prête de plus en plus attention ces dernières années aux plaintes et symptômes non moteurs.

traverse pas la barrière hémato-encéphalique, et elle doit être associée à chaque prise de lévodopa. Par contre, la tolcapone traverse la barrière, ce qui explique qu'une prise trois fois par jour suffit. Toutefois, son utilisation est limitée par le risque de toxicité hépatique sévère, et elle ne peut dès lors être prescrite qu'en deuxième ligne, après un traitement par entacapone. L'ajout d'entacapone à un traitement par lévodopa allonge la durée d'action, avec un effet bénéfique sur le *wearing-off* et sur le temps «OFF» quotidien total (8). Ces produits ne sont ajoutés à un traitement par lévodopa que si celui-ci ne suffit plus, ce qui limite plutôt l'utilisation chez les patients *de novo*. Dans l'étude STRIDE, on a également constaté que la combinaison de lévodopa et d'entacapone est plutôt néfaste sur le plan de la survenue de LAD, comparativement à une monothérapie par lévodopa. On n'a donc pas prouvé de retard d'apparition des complications motrices (9). Hormis une augmentation des effets indésirables de la lévodopa, on observe occasionnellement une coloration asymptomatique de l'urine ou une diarrhée (parfois après plusieurs semaines!), nécessitant parfois l'arrêt du traitement. L'effet neuroprotecteur des inhibiteurs de la COMT n'a pas été étudié. De nouveaux inhibiteurs de la COMT, comme l'opicapone, sont en cours de développement (10).

c. Inhibiteurs de la MAO-B

Plusieurs inhibiteurs de la monoamine oxydase B existent en Belgique: sélégiline, rasagiline et safinamide. L'utilisation de rasagiline a été très bien étudiée en monothérapie chez les patients parkinsoniens *de novo*. Plusieurs études ont démontré que la rasagiline en monothérapie a un effet sur les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (11, 12). On ne sait rien sur un éventuel retard d'apparition des complications motrices. La rasagiline doit être prise une fois par jour, et elle est généralement bien tolérée. Il faut toutefois être attentif à un syndrome sérotoninergique qui pourrait théoriquement survenir en cas de combinaison à des antidépresseurs, bien que ceci n'ait jamais été démontré lors des études.

Un certain nombre d'études ont examiné si une monothérapie par rasagiline influence favorablement le processus pathologique. On a conclu que la rasagiline modifie potentiellement la maladie, mais que de nombreuses questions restent ouvertes et qu'il est encore trop tôt pour parler d'un effet neuroprotecteur (11, 12).

d. Agonistes dopaminergiques

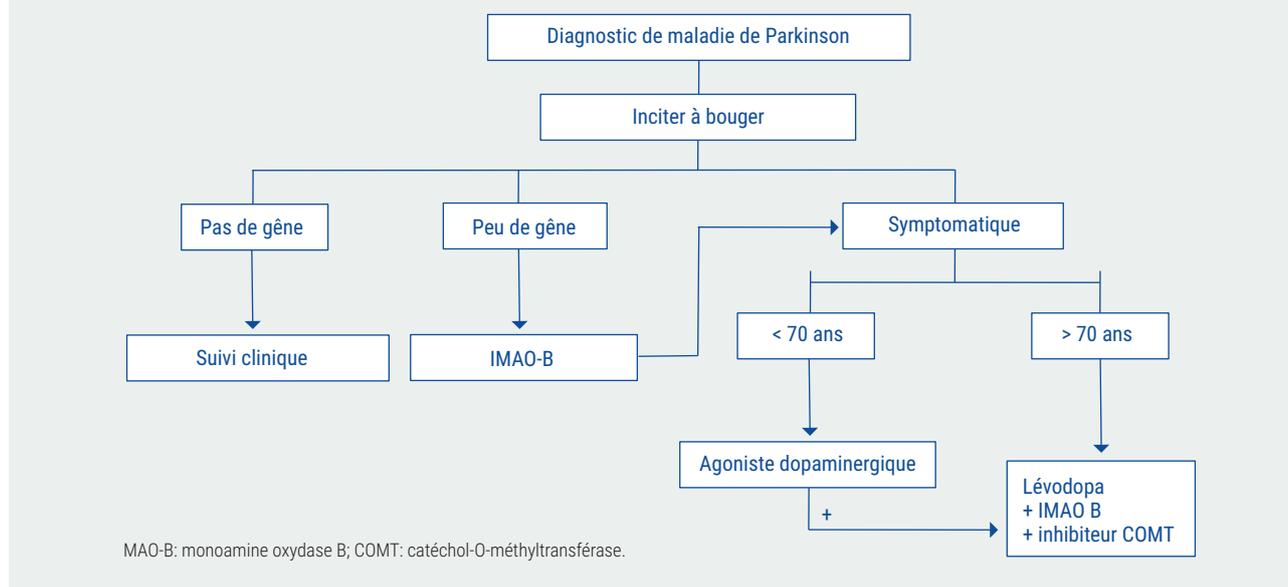
Les agonistes dopaminergiques stimulent directement les récepteurs dopaminergiques. On peut classer ces agonistes en 2 groupes: dérivés de l'ergotamine (bromocriptine, pergolide) et non dérivés de l'ergotamine (pramipexole, ropinirole, rotigotine). En raison du risque d'effets indésirables liés à l'ergot, tels que fibrose rétro-péritonéale ou pulmonaire, et de valvulopathies restrictives, le premier groupe n'est pratiquement plus utilisé.

Tant l'effet sur les symptômes moteurs que le potentiel de différer la survenue de complications motrices ont été étudiés en détail pour les différents agonistes de la dopamine. En 2009, on a publié une méta-analyse de 25 études randomisées contrôlées (13) qui indique que tous les agonistes ont un bon effet sur le contrôle des symptômes moteurs et que, bien que peu d'études aient comparé différents produits, cet effet semble similaire entre les produits. Par contre, les agonistes dopaminergiques sont moins efficaces que la lévodopa, ce qui – au bout de quelques années – entraîne plus souvent l'apparition de complications motrices (13). C'est surtout sur ce dernier point qu'est basée la recommandation préconisant, chez les personnes jeunes, de donner plutôt un agoniste dopaminergique afin de différer le plus longtemps possible l'apparition de LAD et de fluctuations motrices. Une revue systématique de 2008 indique que les agonistes dopaminergiques ont un profil d'effets indésirables moins bon que la lévodopa. Il n'est pas rare que ces effets indésirables imposent l'arrêt du traitement (14). Il s'agit ici surtout d'effets indésirables gastro-intestinaux, d'étourdissements dus à l'orthostatisme, de somnolence, d'œdèmes et d'hallucinations. L'effet indésirable le plus ennuyeux est toutefois la survenue de troubles du contrôle des impulsions, suite auxquels l'hypersexualité, les achats compulsifs et l'addiction au jeu, les actes répétitifs inutiles («*punding*»)... bouleversent fortement la vie du patient et de ses proches. L'effet neuroprotecteur des agonistes reste incertain, et il n'est pas repris dans les algorithmes thérapeutiques.

Traitement des symptômes moteurs: comment?

Étant donné qu'il n'existe jusqu'à présent pas de traitements neuroprotecteurs, le traitement est toujours purement symptomatique. Il ne doit dès lors être instauré que si les symptômes du patient sont suffisamment invalidants pour le justifier. Si on décide d'instaurer un traitement, le choix doit être basé sur des facteurs liés au patient, d'une part, et sur les propriétés du médicament envisagé, d'autre part (comme nous l'avons déjà mentionné). Plusieurs recommandations et algorithmes ont

Figure 2:

Algorithme pour la dopathérapie chez les patients parkinsoniens *de novo*.

été formulés à cet effet; vous en trouverez un exemple à la **figure 2** (3, 4).

Traitement des symptômes non moteurs

En dépit du fait que la maladie de Parkinson ait traditionnellement été caractérisée par ses aspects moteurs, on prête de plus en plus attention ces dernières années aux plaintes et symptômes non moteurs, qui ont en effet un impact important sur la qualité de vie et qui peuvent se manifester de nombreuses années avant qu'on ne pose le diagnostic formel. Des questionnaires standardisés, tels que le PD NMSQ, peuvent être utiles (16).

Bon nombre des suggestions ci-dessous sont basées sur l'expérience pratique et non sur des études randomisées:

- constipation: boire et bouger suffisamment, alimentation riche en fibres, macrogol, lactulose...;
- dépression, anxiété: très fréquentes et invalidantes. Traitement psychologique, antidépresseurs (attention aux interactions, surtout avec les IMAO);
- troubles mnésiques: en principe, ils ne prédominent pas au début de la maladie;
- hallucinations, idées délirantes: rechercher les facteurs déclenchants (stress, infection, déshydratation...), adapter les médicaments (arrêt des anticholinergiques, amantadine, agonistes dopaminergiques...), débuter éventuellement de la quétiapine ou de la clozapine à faible dose (attention à l'agranulocytose avec cette dernière);
- hypotension orthostatique: boire suffisamment et manger salé, vérifier les antihypertenseurs, surélever la tête du lit, port de bas de contention, éventuellement traitement médicamenteux par dompéridone ou fludrocortisone (en magistrale);

- douleur: en rechercher la cause (rigidité, dystonie...) et la traiter. Si nécessaire, analgésiques classiques et optimisation du traitement dopaminergique. Éviter les opioïdes;
- troubles sexuels: sildénafil, évaluation et soutien psychologique, avis gynéco/uro;
- troubles du sommeil: souvent multifactoriels, l'anamnèse est très importante;
- problèmes urinaires: évaluation urologique et traitement (attention avec les anticholinergiques), kiné et thérapie comportementale, éventuellement desmopressine la nuit.

Traitement non médicamenteux (17)

- De manière générale, le mouvement a été étudié de nombreuses fois, avec des résultats positifs. Il est dès lors recommandé chez tous les patients qui en sont capables. Un début précoce de kinésithérapie peut être utile, aussi lors de la phase plus tardive de l'affection (prévention des chutes, *cueing*...).
- La logopédie peut également aider, tant pour les troubles de l'élocution que de la déglutition.
- L'ergothérapie est entre-temps également devenue une option *evidence-based*. C'est ainsi qu'on a constaté, e.a., une amélioration de la qualité de vie du patient autant que de ses aidants proches.
- Le (neuro)psychologue contribue à la prise en charge des aspects affectifs/émotionnels de l'affection, souvent sévères, et il peut également réagir à temps face à des déficits cognitifs ou des problèmes psychiatriques naissants. ■

Références sur demande

Une patiente souffrant d'une hypertension réfractaire et d'un syndrome métabolique nécessitant une intensification du traitement

Un cas clinique écrit par le Dr B. Drieghe, UZ Gent, Belgique

Une femme asymptomatique de 55 ans a été adressée en consultation externe à l'hôpital par son médecin généraliste. Elle souffre depuis 4 ans d'hypertension réfractaire pour laquelle elle est traitée par péridopril 5mg 1x/jr, amlodipine 5mg 1x/jr et torasémide 2,5mg 1x/jr. En outre, elle utilise depuis plus de 10 ans un agent bêtabloquant cardio-sélectif en tant que traitement symptomatique pour ses battements ventriculaires prématurés (bisoprolol 5mg 1x/jr).

En dehors du syndrome obstructif d'apnée du sommeil (pour lequel un dispositif de pression respiratoire positive est utilisé) et d'un déficit du métabolisme du glucose, ses autres antécédents médicaux ne présentent aucune particularité. Il y a six mois, son médecin généraliste a instauré une faible dose d'atorvastatine (10mg 1x/jr), compte tenu d'une aggravation significative de son risque cardiovasculaire à 10 ans, tel qu'évalué par le taux de risque SCORE* (> 5 %). L'évaluation du risque SCORE chez cette patiente asymptomatique est conforme aux recommandations européennes en matière d'hypertension (1) (**Figure 1**). Dans la pratique clinique, le risque SCORE doit être utilisé en routine chez les patients hypertendus asymptomatiques.

Profil de la patiente

Femme asymptomatique de 55 ans

Antécédents de la patiente

- > Hypertension réfractaire depuis 4 ans
- > Syndrome d'apnée obstructive du sommeil avec utilisation d'un dispositif de pression respiratoire positive
- > Déficit du métabolisme du glucose

Examen physique

Obésité abdominale (indice de masse corporelle de 35kg/m²). La pression artérielle (PA) mesurée au cabinet du médecin, en position assise, est compatible avec une hypertension de grade 2 présentant une moyenne de 175/100mmHg (3 mesures). Des mesures normales ont été observées pour le pouls périphérique et le pouls carotidien. L'auscultation cardiopulmonaire montre une absence de murmures.

Figure 1: Recommandations de l'ESH/ESC** sur l'évaluation du risque cardiovasculaire total.

Evaluation du risque cardiovasculaire total.

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Chez les sujets asymptomatiques souffrant d'hypertension, mais sans MCV ni MRC ni diabète, le minimum requis recommandé est la stratification du risque CV total au moyen du modèle SCORE.	I	B
Compte tenu des preuves selon lesquelles l'AO prédit la mortalité CV indépendamment du risque SCORE, une recherche d'AO doit être envisagée, en particulier chez les individus présentant un risque modéré.	IIa	B
Il est recommandé de prendre les décisions relatives aux stratégies thérapeutiques sur la base du niveau initial de risque CV total.	I	B

MRC = maladie rénale chronique ; CV = cardiovasculaire ; MCV = maladie cardiovasculaire ; AO = atteinte d'organe ; SCORE = Systemic COronary Risk Evaluation

a. Classe de recommandation.

b. Niveau de preuve.

ECG

Rythme sinusal, 65 bpm. Morphologie normale de l'onde P. Intervalle de conduction auriculo-ventriculaire normal. Axe QRS +65°. Segment ST normal et ondes T normales.

Dépistage d'une atteinte d'organes cibles - Biochimie

Hématocrite 42 %
Urée 6,66mmol/l
Créatinine 97 µmmol/l
Glucose à jeun 6mmol/l
HgbA1c 6,3 %
Na 140mmol/l
K 4,7mmol/l
Cholestérol total 6,4mmol/l
Cholestérol LDL 5,1mmol/l
TSH normale
Microalbuminurie 24mg/l

Échographie carotidienne

Épaississement bilatéral du complexe intima-média de la carotide. Pas de plaques.

Échocardiographie

Dimensions normales de toutes les cavités.
Fonction ventriculaire gauche systolique normale (> 60%).
Paroi septale 12mm, paroi postérieure 12mm.
Pas d'anomalies valvulaires.
Fonction diastolique: relaxation altérée.

Mesure ambulatoire de la PA sur 24h

Moyenne de 45 mesures à 169/95mmHg, variabilité diurne adéquate

Décision

Cette patiente présentant une aggravation du risque cardiovasculaire à 10 ans souffre d'une hypertension réfractaire avec contrôle insuffisant de la PA (résultat d'un monitoring PA sur 24 h) en dépit d'une prise adéquate de 4 médicaments antihypertenseurs. Malgré l'atorvastatine à 10mg par jour, son taux de cholestérol est trop élevé (valeur cible pour le cholestérol LDL en cas d'atteinte d'organe cible < 1,8mmol/l). Une cause fréquente d'hypertension pseudo-réfractaire est une mauvaise adhérence des patients au schéma thérapeutique prescrit, un phénomène courant notoire qui s'avère responsable du faible taux de contrôle de la PA dans la population hypertendue à l'échelle mondiale (1).

Au lieu de simplement ajouter d'autres médicaments anti-hypertenseurs, nous avons opté à la fois pour une simplification et une intensification du traitement médical de la patiente (**Tableau 1**). Le bisoprolol 5mg 1x/jr a été poursuivi. Le torasémide a été arrêté.

Nous avons instauré un traitement par Lipertance® 20/10/5 une fois par jour (atorvastatine 20mg + péridopril 10mg + amlodipine 5mg). En outre, une faible dose de spironolactone a été instaurée (12,5mg 1x/jr) tout en vérifiant la fonction rénale et les électrolytes.

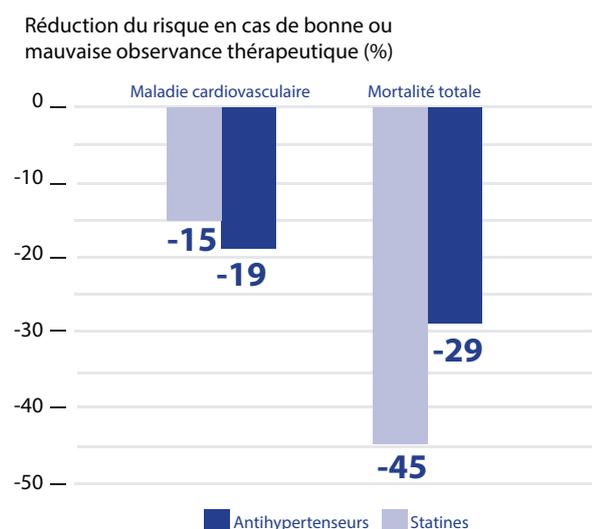
Tableau 1: Nous avons opté à la fois pour une simplification et une intensification du traitement médical de la patiente.

Traitement précédent	Relais
Péridopril 5mg, une fois par jour	Lipertance® (atorvastatine / péridopril / amlodipine) : 20mg / 10mg / 5mg, une fois par jour
Amlodipine 5mg, une fois par jour	Bisoprolol 5mg, une fois par jour
Torasémide 2,5mg, une fois par jour	Spironolactone 12,5mg, une fois par jour
Bisoprolol 5mg, une fois par jour	
Atorvastatine 10mg, une fois par jour	
5 comprimés	3 comprimés

Tableau 2: Suivi.

Résultats des tests avant le relais	Bilan après 8 semaines
FC = 65 bpm	FC = 60 bpm
PA ambulatoire = 169/95mmHg	PA ambulatoire = 143/81mmHg
Cholestérol LDL = 5,1mmol/l	Cholestérol LDL = 3,7mmol/l
Cholestérol total = 6,4mmol/l	Cholestérol total = 4,7mmol/l

Figure 2: L'augmentation de l'adhérence au traitement des médicaments antihypertenseurs et hypolipémiants améliore le pronostic des patients.



Une simplification du schéma médicamenteux améliore l'adhérence au traitement. Les patients traités par 3 comprimés distincts sont 74 % moins susceptibles d'adhérer à leur traitement comparativement aux patients traités par un seul comprimé (2). Améliorer l'adhérence au traitement permettra d'optimiser la protection cardiovasculaire à long terme (Figure 2) (3). L'ajout de spironolactone est étayé par les données issues de l'essai clinique ASPIRANT***, qui a démontré une réduction significative de la PA après adjonction de spironolactone chez les patients atteints d'hypertension réfractaire.

Suivi

La simplification et l'intensification du traitement du schéma médicamenteux de la patiente ont permis d'obtenir un contrôle nettement amélioré de sa TA (Tableau 2). Une nouvelle mesure de sa PA sur 24h effectuée après 8 semaines a révélé une PA moyenne de 143/81mmHg. La dose de spironolactone a été augmentée à 25mg 1x/jr sans induire d'effets délétères sur la fonction rénale ou les électrolytes. Le cholestérol LDL a baissé de manière significative jusqu'à 3,7mmol/l.

Conclusion

En dépit de la prise correcte de 4 médicaments antihypertenseurs, cette patiente présentant une aggravation significative de son risque cardiovasculaire à 10 ans souffrait toujours d'un contrôle inadéquat de sa tension artérielle et d'une réduction insuffisante du risque, vu le maintien de son taux de cholestérol LDL à des valeurs excessives. Une intensification de son traitement médicamenteux n'implique pas nécessairement d'augmenter le nombre de médicaments à prendre, car une telle augmentation risque d'entraver l'adhérence au traitement. L'instauration de Lipertance® nous a permis d'obtenir des valeurs plus optimales de PA et de cholestérol, tout en réduisant le nombre de comprimés de 5 à 3.

* SCORE = Systemic COronary Risk Estimation
** ESH/ESC = European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology
*** ASPIRANT = Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension

Références

1. Mancia et al., Eur Heart J 2013
2. Xie et al., CMRO 2015
3. Chowdhury et al., Eur Heart J 2013

NOUVEAU

LIPERTANCE®

ATORVASTATINE + PERINDOPRIL ARGININE + AMLODIPINE

1 comprimé le matin¹

DYSLIPIDEMIE

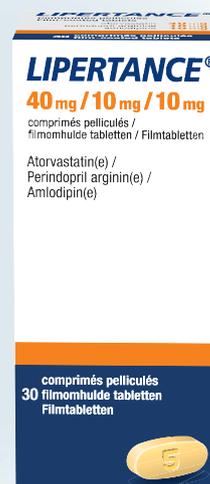
ATORVASTATINE

HYPERTENSION

PERINDOPRIL
+ AMLODIPINE

Remboursé en **B**
et "bon marché" ²

Disponible
en 30 & 90 cp



1. Consulter la version la plus récente du RCP. 2. Cfr. Site web INAMI consulté récemment (voir date d'approbation).

LA SEP AU COURS DU POSTPARTUM



Dr Dominique-Jean Bouilliez

Les 18^e Rencontres de Neurologies se sont notamment penchées sur le devenir de la sclérose en plaques chez les femmes en postpartum. C'est le Pr Nathalie Derache (Caen) qui s'est penchée sur cette période critique.



Nathalie Derache
(Caen)

LA SEP CHEZ LES PATIENTES EN POSTPARTUM

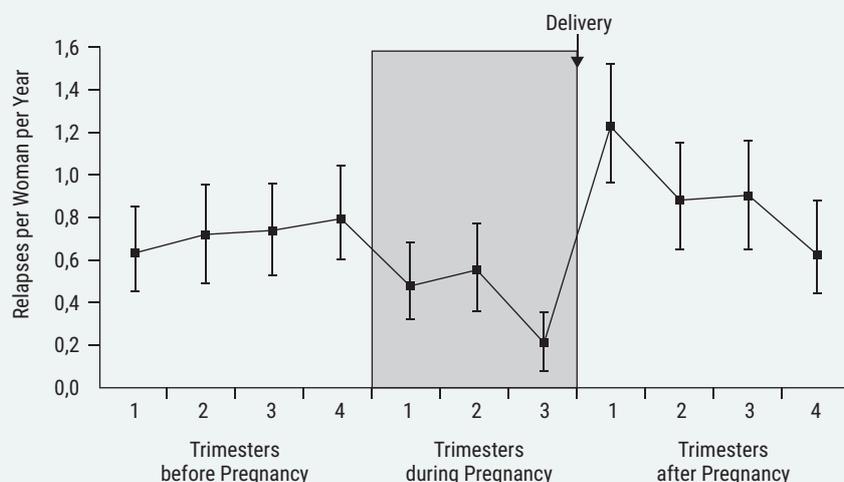
Cette situation amène deux questions essentielles: celle du risque de poussée (avec la notion de prévention de ces poussées) et de progression du handicap, et celle de la reprise du traitement de fond. Pour y répondre, anticiper dès le pré-partum est probablement le mot-clé.

Quel est le risque de faire des poussées après l'accouchement?

Les études ne sont pas uniformes à ce sujet car la définition du postpartum varie selon que l'on est gynécologue (il s'agit de la période qui va de l'accouchement au

Figure 1:

Évolution du risque de poussées pendant et après la grossesse.



retour de couches, en moyenne 6 semaines) ou neurologue (jusque 3 mois après l'accouchement). Les données de l'étude PRIMS (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*) ont permis d'apporter une réponse épidémiologique solide à la question de l'influence de la grossesse et de l'accouchement sur l'évolution de la SEP (Figure 1). On a ainsi observé que la fréquence des poussées diminue de manière importante au cours de la grossesse, en particulier durant le troisième trimestre. Il existe ensuite une augmentation de ces poussées dans le premier trimestre suivant l'accouchement. Cependant, les poussées survenant au cours de la grossesse et après l'accouchement ne sont pas plus sévères que celles qui se produisent en dehors de cette période. Mais elles surviennent dans un contexte où la femme souhaiterait ne se consacrer qu'à son enfant. Durant cette période, une hospitalisation est le plus souvent synonyme de séparation difficile, outre la fatigue et la gêne fonctionnelle entraînées par la poussée. Si les facteurs de risque principaux sont la survenue d'une poussée dans l'année précédant la conception, le nombre de poussées durant la grossesse et la durée de la maladie (2), il est cependant impossible de prédire le risque à titre individuel.

Existe-il un risque lié à l'anesthésie péridurale?

Lorsque l'on additionne les données de l'étude PRIMS à celles de POPART^{MUS} (3), on peut constater que le risque de poussée n'est pas influencé par la présence d'une anesthésie péridurale, même lorsqu'il y a eu une poussée durant la grossesse (4). Dans ces conditions, le GRESEP français (Groupe de Réflexion sur la SEP) mentionne qu'il n'y a pas lieu de modifier les dispositions d'accouchement chez les patientes souffrant de SEP. Seuls les critères obstétricaux sont à prendre en compte pour le choix du mode d'accouchement. Il est cependant recommandé de privilégier le recours à l'anesthésie péridurale et d'utiliser des

anesthésiques de faible concentration. L'indication d'une rachianesthésie ou d'une extension de péridurale doit être discutée au cas par cas. Ces techniques sont cependant à éviter en cas de poussée médullaire (5).

Y a-t-il moins de poussées en cas d'allaitement?

PRIMS a montré que l'allaitement n'est pas un facteur de risque de poussée du postpartum (2). *A contrario*, certaines études laissent sous-entendre un rôle protecteur de l'allaitement lorsqu'il a été exclusif durant les 2 ou 3 premiers mois. Cependant, plusieurs auteurs mettent en doute ce rôle protecteur, notamment parce que les femmes qui allaitent sont des femmes dont la maladie est généralement moins active. Le GRESEP conclut dans ce cadre que l'allaitement est possible dans le postpartum dans la mesure où la maladie ne justifie pas une reprise rapide du traitement de fond. Si celui-ci est nécessaire, seul un traitement par interféron-bêta est envisageable (5).

Peut-on proposer un traitement préventif pour éviter les poussées?

Deux études rétrospectives ont évalué cette question avec des corticoïdes. L'une, menée en 2005, a montré une diminution des poussées dans le premier trimestre du postpartum chez les patientes traitées par corticoïdes (0,8 versus 2; $p = 0,018$). Cette étude, qui portait sur 20 patientes traitées et 22 sous placebo, avait autorisé l'administration de 1g de corticoïdes en bolus IV/mois durant 6 mois (7). Ces résultats ont été confirmés par une autre étude, qui a concerné 52 patientes (dont 39 ont reçu 1g de corticoïdes IV après l'accouchement) et montré une réduction des poussées au cours du premier trimestre après l'accouchement (17,9% contre 46,2%; $p = 0,0448$). La faiblesse des effectifs empêche cependant de conclure.

Après l'accouchement, l'allaitement peut être laissé au libre choix de la patiente mais empêchera la reprise d'un traitement de fond, hormis l'interféron.

Parallèlement, une autre étude rétrospective a montré que l'administration d'immunoglobulines peut réduire le nombre de poussées pendant la grossesse et le postpartum. Trois groupes ont été étudiés: un groupe sous placebo (n = 49), un groupe ayant reçu des immunoglobulines IV à la dose de 0,4g/kg durant 5 jours au cours de la semaine qui a suivi l'accouchement, puis à 6 et 12 semaines (n = 28), et un groupe qui ayant été traité durant toute la grossesse à doses similaires (n = 41). C'est dans ce groupe que les auteurs ont observé le plus de femmes sans poussées (78% contre 51% dans le groupe 2 et 31% sous placebo) (9). Ces résultats n'ayant pas été confirmés par l'unique essai randomisé (10), il n'y a pas lieu de proposer ce traitement à titre préventif.

Quant à savoir si l'on peut prévenir les poussées par des hormones sexuelles, c'est l'essai POPART^{MUS}, déjà cité (3), qui a apporté des réponses. Cet essai européen multicentrique, randomisé en double insu contre placebo, avec 150 patientes dans chaque bras, a testé l'administration en postpartum de noméggestrol acétate 10mg/j par voie orale associé à de l'estradiol percutané 75µg/semaine durant 3 mois avec suivi ultérieur de 6 mois. Les résultats ont été négatifs et soulèvent la question de la justesse du choix hormonal car les études sur modèle animal ont montré que la progestérone pourrait avoir un effet.

Enfin, on connaît la relation entre vitamine D et SEP. Les deux études effectuées dans ce cadre n'ont pas montré de lien entre la carence en vitamine D et la survenue de poussées durant le postpartum (11, 12).

In fine, seule la reprise du traitement de fond efficace avant la grossesse permet de prévenir le risque de poussées après la grossesse.

Que faire en cas de poussée lors de l'allaitement?

Le traitement classique des poussées reste la méthylprednisolone à la dose de 1g/jour pendant 3 à 5 jours, et l'allaitement n'est pas une contre-indication à réaliser des bolus de corticoïdes. Il est cependant recommandé de ne pas allaiter durant la perfusion et de respecter un délai minimum de 4 heures entre la fin de la perfusion et la reprise des tétées (5).

En cas de traitement *per os*, il n'y a pas de raison de contre-indiquer les corticoïdes, quelle que soit leur posologie, pour peu que le traitement soit bref (moins d'une

semaine). En cas de traitement chronique, l'utilisation reste possible à des doses < 50mg/jour. Des doses supérieures sont envisageables à condition de laisser passer si possible au moins 4 heures entre la prise de prednisolone et la tétée (5).

Quand (re)prendre le traitement de fond?

Avant de poser cette question pour le postpartum, il faut d'abord l'avoir envisagée avant la conception. Dans ce contexte, la poursuite d'un traitement immunomodulateur par interféron ou acétate de glatiramère est possible jusqu'à preuve de la conception, sans effet délétère actuellement démontré sur l'embryon ou le fœtus ni sur le déroulement de la grossesse. Dans le cas de maladie très active, la poursuite du traitement immunomodulateur durant toute la grossesse peut être également discutée au cas par cas, en l'absence de toxicité actuellement démontrée (hormis peut-être un petit poids de naissance avec certains d'entre eux – mais les études sont contradictoires – et sans toxicité fœtale) par les données des études et les registres de pharmacovigilance (5).

Après l'accouchement, l'allaitement peut être laissé au libre choix de la patiente mais empêchera la reprise d'un traitement de fond, hormis l'interféron. Cela dit, la reprise d'un traitement est conseillée dès que possible aux patientes à risque de poussée, notamment pour les femmes ayant présenté au moins une poussée dans l'année précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse (5).

Quant à savoir quel traitement de fond proposer, il dépend de la présence ou non de poussées durant la grossesse. En l'absence de poussée, on reprendra le traitement du pré-partum. En cas de poussée, il faut réévaluer sur base clinique (EDSS) et radiologique (nouvelles lésions T ou Gd+).

En conclusion

- Il faut anticiper et communiquer en équipe multidisciplinaire.
- Le postpartum se prépare en pré-partum.
- Une consultation dédiée à la reprise du traitement de fond sera effectuée vers 6-7 mois. ■

Références

1. Confavreux C, et al. N Engl J Med 1998;339(5):285-91.
2. Vukusic S, et al. Brain 2004;127(Pt 6):1353-60.
3. Vukusic S, et al. J Neurol Sci 2009;286(1-2):114-8.
4. Lavie C, et al. Rev Neurol (Paris) 2016;172:A96-A97.
5. Bodiguel E, et al. Rev Neurol (Paris) 2014;170(4):247-65.
6. Airas L, et al. Neurology 2010;75(5):474-6.
7. de Seze J, et al. Mult Scler 2004;10(5):596-7.
8. Avila-Ornelas J, et al. Int J MS Care 2011;13(2):91-3.
9. Achiron A, et al. J Neurol 2004;251(9):1133-7.
10. Haas J, Hommes OR. Mult Scler 2007;13(7):900-8.
11. Langer-Gould A, et al. Arch Neurol 2011;68(3):310-3.
12. Runia T, et al. Eur J Neurol 2015;22(3):479-84.

Zaffranax[®]

Humeur positive & Équilibre émotionnel



Pour une utilisation lors des périodes émotionnelles¹,
de stress² et de fatigue professionnelle²



1 à 2
gélules
par jour,
au repas

¹ Le safran contribue au maintien de l'équilibre émotionnel et de l'humeur positive. ² L'acide folique contribue à un bon état psychologique, y compris la résistance au stress, et aide à réduire la fatigue.

Il n'est jamais trop tard pour apprendre à (bien) lire...

LES OUTILS ÉVALUANT LA QUALITÉ INTRINSÈQUE DES ÉTUDES SCIENTIFIQUES

Fanny Buckinx, Pr Olivier Bruyère

Unité de Recherche en Santé Publique, Épidémiologie et Économie de la Santé, Université de Liège

L'évaluation de la qualité méthodologique d'un essai thérapeutique n'est pas une tâche aisée. L'essai thérapeutique contrôlé randomisé est considéré comme le moyen le plus fiable pour évaluer l'effet d'un traitement. Cependant, en pratique, tous les essais réalisés ne respectent pas au mieux les contraintes méthodologiques, et leurs défauts plus ou moins importants réduisent la fiabilité du résultat. Ainsi, il est utile de pouvoir mesurer la qualité méthodologique des essais afin de distinguer les plus fiables de ceux dont la moindre qualité fait courir le risque de résultats biaisés. Dans ce but, de nombreuses échelles ont été développées afin de synthétiser en un indice la qualité méthodologique des essais. En pratique, elles sont d'un maniement délicat. Nous présentons ici l'une d'entre elles, le score de Jadad.

D'ABORD, UN EXEMPLE TIRÉ DE LA LITTÉRATURE

Une méta-analyse récente évaluant la relation entre la prise d'antidépresseurs et le risque de fracture a montré que la majorité des études incluses (73%) étaient considérées de «haute qualité», puisqu'elles obtenaient un score au moins égal à 7 points à l'échelle NOS (1).

Bien que ce genre de résultat soit fréquent dans la littérature scientifique, les lecteurs manquent parfois de maîtrise par rapport aux outils de mesure de qualité des études. Cet épisode de notre feuilleton a donc pour objectif de clarifier ce point en synthétisant les outils d'évaluation de la qualité existants et en en développant un en particulier.

POURQUOI ÉVALUER LA QUALITÉ DES ÉTUDES SCIENTIFIQUES?

Les grilles d'appréciation de la qualité des études scientifiques sont des outils qui ont été développés pour formaliser le processus de **lecture critique**. Ces grilles se focalisent principalement sur l'évaluation de la qualité méthodologique (**validité interne**). Elles prennent la forme de listes de contrôle et permettent parfois de calculer un **score de qualité**. Aucune grille ne fait actuellement l'objet d'une reconnaissance universelle, en particulier du fait de la difficulté de leur validation. Ces grilles comportent parfois des items dont la pertinence est discutable. En particulier, certaines grilles intègrent

Tableau 1:

Appréciation du score de Jadad.

Éléments	Score
L'étude est-elle décrite comme étant randomisée (ce qui inclut des mots comme «aléatoire», «au hasard», «randomisation») ?	0/1
La méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation est-elle décrite et appropriée (table de numéros aléatoires, générée par ordinateur...)?	0/1
L'étude est-elle menée en double aveugle?	0/1
La méthode de double aveugle est-elle décrite et appropriée?	0/1
Y a-t-il une description des sorties d'étude et des abandons?	0/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation a été décrite et qu'elle était inappropriée (les patients ont été répartis en alternance, ou en fonction de la date de naissance, de leur numéro, de l'hôpital...)	0/-1
Déduire un point si l'étude a été décrite comme en double aveugle, mais si cette procédure de double insu est inappropriée (par exemple, comparaison d'un comprimé vs une injection, sans double placebo)	0/-1

comme critère la renommée des auteurs ou de l'institution d'où émane l'essai. Ce critère n'est pas un indicateur direct de la validité interne du résultat. Il n'est donc pas à prendre en considération, d'autant que les bonnes équipes peuvent publier des essais présentant des failles, tandis que, surtout, des équipes débutantes, et donc sans renommée, peuvent réaliser d'excellents travaux. De même, la publication dans une revue renommée n'est pas un critère direct de l'intérêt d'un résultat.

Selon Cucherat, **les principales raisons qui nous amènent à évaluer la qualité des études scientifiques sont les suivantes: déterminer un seuil minimum de qualité pour la sélection des études à inclure dans une revue systématique, explorer les différences de qualité comme explication de l'hétérogénéité des résultats des études, peser les résultats au prorata de la qualité des études dans une méta-analyse, guider l'interprétation des résultats, déterminer la force des conclusions et guider les recommandations pour la recherche future et la pratique clinique.**

OUTILS D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES

Il existe de nombreux outils d'évaluation de la qualité des études. En général, ceux-ci sont adaptés au design de l'étude. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur le meilleur outil à utiliser pour une lecture critique de la littérature. Néanmoins, certains de ces outils semblent être plus fréquemment utilisés que les autres. Citons, par exemple, le score de Jadad pour juger de la qualité des études randomisées contrôlées et les échelles NOS pour évaluer la qualité des études de cohortes ou des études cas-témoins. Le score de Jadad, qui est le plus simple et probablement le plus utile en pratique clinique, est développé ici.

SCORE DE JADAD

Présentation du score de Jadad

Le score de Jadad permet d'attribuer un score numérique entre 0 et 5, comme une mesure approximative de la conception, de la qualité de l'étude (0 étant le plus faible et 5 étant le plus fort). Un score de Jadad est calculé en utilisant 7 éléments (**Tableau 1**).

Les 5 premiers éléments sont des indications de «bonne qualité». Une note de 1 point est attribuée pour chaque «oui» ou 0 point pour chaque «non». Les deux derniers éléments indiquent, par contre, une «mauvaise qualité», et 1 point est soustrait pour chacun de ces éléments si les critères sont rencontrés. Ainsi, la randomisation est cotée sur 2 points, la procédure en aveugle est cotée sur 2 points également, alors que les perdus de vue sont cotés sur 1 point. La gamme des scores possibles s'étend donc sur un continuum allant de 0 à 5.

Le score de Jadad permet de séparer les études randomisées en 2 catégories: les études de haute qualité ($\geq 3/5$) et celles de basse qualité ($< 3/5$).

Quelques précisions pour bien noter ce score de Jadad

- Une méthode pour générer **la séquence de randomisation** sera considérée comme appropriée si chaque participant de l'étude a la même chance de recevoir chaque intervention et si les enquêteurs ne peuvent pas prédire quel traitement sera attribué au sujet. Ainsi, les méthodes d'allocation par date de naissance, date d'admission, ou en alternance ne sont pas considérées comme étant appropriées. Cette randomisation ou allocation aléatoire doit être réalisée de manière prospective. Pour être fiable, c'est-à-dire pour assurer l'aléa de l'allocation, elle se fait classiquement par l'emploi de tables de nombres ou toute autre méthode en découlant de manière valide (randomisation informatique).

- Une étude doit être considérée comme étant réalisée **en double aveugle** si le terme «double aveugle» est employé. La méthode sera considérée comme appropriée s'il est précisé que ni l'investigateur ni le participant à l'étude n'a connaissance du traitement attribué au patient.
- **Les participants qui ont été inclus dans l'étude, mais qui n'ont pas terminé la période d'observation ou qui n'ont pas été inclus dans l'analyse, doivent être décrits.** Le nombre et les raisons du retrait de chaque groupe doivent être indiqués. S'il n'y a aucun retrait à signaler, il convient de le préciser dans l'article. Si l'article ne mentionne aucune information sur les retraits, aucun point ne doit être attribué à cet élément. Notons que les perdus de vue ou les sortis de l'étude devraient, idéalement, être intégrés dans l'analyse en «intention de traiter», c'est-à-dire comptés comme résultat négatif au traitement (cas le plus défavorable au traitement).

Approche critique du score de Jadad (et des outils similaires)

L'échelle de Jadad présente certains avantages. Premièrement, il s'agit d'un outil simple et qui permet une appréciation rapide de la qualité d'une étude randomisée contrôlée. Cette échelle explore les fondamentaux méthodologiques d'un essai. L'échelle de Jadad permet de trier les études selon leur qualité (par l'obtention d'un score numérique) pour effectuer l'analyse de sensibilité.

L'échelle de Jadad présente cependant certains inconvénients. Elle permet l'analyse des éléments nécessaires mais non suffisants pour apprécier la qualité méthodologique des études randomisées contrôlées. Elle ignore l'architecture de l'étude, les critères de jugement, le groupe contrôle, la durée du suivi et les tests statistiques utilisés, en ne retenant que les points importants dans la démarche d'analyse critique. Dans une synthèse de données qualitatives (synthèse des meilleures données disponibles), le score de Jadad ne tient pas compte de l'effectif de l'essai (nombre de patients inclus) et de la taille de l'effet de la thérapeutique étudiée (force de la significativité), donnant ainsi un poids similaire à des essais de petits ou grands effectifs alors que, manifestement, leur niveau de preuve est différent. Le score de Jadad est parfois critiqué car il serait, selon certains auteurs, trop simpliste, et il accorderait trop d'importance à la procédure aveugle.

Utilisation pratique

Analyse d'une étude individuelle

L'étude de Chan et al. (2016), résumée ci-dessous, a été publiée dans *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* (2).

Background: Exercise, nutrition, and psychological interventions may all have positive impacts on frailty and sarcopenia. However, it is not known whether an integrated care programme with all three components can be beneficial and the intensity of such programme is also not certain. In this study, we aim to determine the effectiveness of two levels of integrated care on frailty and sarcopenia.

Methods: A randomized control trial was conducted at two community hospitals in Taiwan. Older adults (65–79 years of age, $N = 289$) who scored ≥ 1 on the Cardiovascular Health Study Phenotypic Classification of Frailty (CHS_PCF) were enrolled in the trial. Low-level care (LLC) participants received a 2 h education course on frailty, sarcopenia, coping strategy, nutrition, and demonstration of study exercise programme. Educational multimedia material was distributed as reference for home practice with bi-monthly telephone follow-ups on adherences. High-level care (HLC) participants, in addition to LLC instructions, received six sessions of on-site problem solving therapy and 48 exercise sessions within 6 months. Brief nutrition consultation was also provided during the exercise sessions. Primary outcome was improvement of the CHS_PCF by at least one category (from pre-frail to robust, or from frail to pre-frail or robust) from baseline. Secondary outcomes included changes of individual frailty, and sarcopenia indicators. Assessments were done at 3, 6, and 12 months by trained research assistants blinded to randomization status. Intention-to-treat analysis was applied.

Results: Mean age was 71.6 ± 4.3 years, with 53% females. For the entire cohort, improvement of primary outcome was 35% at 3 months, increased to 40% at 6 months, and remained stable at 39% at 12 months. Improvement rates were similar in both groups. Compared with the LLC group, HLC participants had greater improvements in the following indices: energy expenditure of walking, 5 m walking time, dominant hand grip strength, timed-up-and-go-test, and one-leg-stand time – mainly at 6 and 12 month assessments.

Conclusions: The 6 month integrated care improved frailty and sarcopenia status among community-dwelling elders, with high-intensity training yielding greater improvements. Low-level care could be promoted as a basic intervention, while HLC could be reserved for those at high risk and with high motivation.

Sur base du score de Jadad, cette étude obtient un score de 3/5. En effet, elle est décrite comme étant randomisée (+1) et la méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation est appropriée (+1). De plus, dans la version intégrale de l'article, les sorties et abandons de l'étude sont

décrits (+1). Par contre, l'étude n'est pas menée en double aveugle. L'étude est considérée comme une étude de haute qualité.

Évaluation de la qualité des études incluses dans une revue systématique ou une méta-analyse

De façon générale, **le score de Jadad est plutôt utilisé pour juger la qualité individuelle des études incluses dans une revue systématique ou une méta-analyse.**

Il arrive de plus en plus fréquemment d'être confronté à des résultats divergents de synthèses ou de méta-analyses traitant d'un même sujet. Il faudra donc, d'abord, regarder de quelle méta-analyse il s'agit: si elle inclut uniquement des études randomisées contrôlées ou uniquement des études d'observation, ou un mélange des deux ou une inclusion également d'études qualitatives. Les résultats peuvent en être fort différents, comme, par exemple, en ce qui concerne le risque cardiovasculaire des COXIBS, entre méta-analyse d'essais randomisés et méta-analyse d'études d'observation. En cas de sélection d'un même type d'étude, uniquement d'essais randomisés par exemple, d'autres critères d'inclusion peuvent être ajoutés par les chercheurs désireux d'élaborer une méta-analyse: contexte de réalisation de l'étude, critères de jugement utilisés, durée d'étude, nombre minimal de patients inclus..., ce qui peut modifier le résultat final. Les points principaux nous semblent cependant être l'inclusion ou non d'études dans la méta-analyse selon la qualité méthodologique de l'étude et la réalisation d'analyses de sensibilité en fonction de la qualité des études.

Par exemple, dans la méta-analyse de Beaudart et al. 2014, qui avait pour objectif d'évaluer les effets de la vitamine D sur la force, la masse et la puissance musculaires, une analyse de sensibilité avait été réalisée sur base de la qualité intrinsèque des études individuelles. Ainsi, l'analyse a démontré que les études présentant un score de qualité méthodologique > 4 points résultaient en une augmentation significative de la force musculaire (SMD = 0,22; IC95%: 0,03-0,41) [NDLR: la SMD est la différence moyenne standardisée. Elle mesure l'ampleur de l'intervention en comparaison avec un groupe témoin dans les méta-analyses. L'ampleur de l'effet peut être tenue pour faible (0,2 à < 0,3), modérée (0,3 à < 0,8) ou importante (> 0,8)], alors que ce n'était pas le cas pour les études présentant une qualité méthodologique moindre (SMD = 0,07; IC95%: 0,13-0,26). Notons que la qualité de chaque étude avait été évaluée indépendamment par deux investigateurs.

Ce résultat interpellant démontre que la qualité méthodologique peut influencer les résultats, modifier l'estimation de l'effet et les conclusions de la recherche.

C'est ce qui avait été mis en avant par Jüni et al. en 1999. Ces derniers ont réalisé une méta-analyse pour comparer une héparine à bas poids moléculaire et une héparine normale dans la prévention thrombo-embolique post-opératoire. Les auteurs ont jugé la qualité des études incluses dans la méta-analyse au moyen de 25 échelles différentes de mesure de qualité. Suivant l'échelle utilisée (comportant de 3 à 34 items), les études donnant le meilleur score de qualité soit ne montrent pas de bénéfice de l'héparine de bas poids moléculaire, soit montrent un bénéfice. Les auteurs concluent que certains tests destinés à identifier les études de haute qualité méthodologique posent problème. Ils plaident pour des tests utilisant au minimum les éléments repris par Jadad (secret de l'attribution, double aveugle, sorties d'études et arrêts de traitement).

En résumé, l'échelle de Jadad permet d'approcher facilement la qualité d'une étude randomisée dans une synthèse structurée de plusieurs études mais reste insuffisante pour l'analyse critique d'un essai clinique particulier.

CONCLUSION

S'il est généralement admis que la qualité des études scientifiques doit être investiguée dans les revues systématiques, il n'existe néanmoins pas de consensus établis sur la méthodologie à employer pour la juger. En effet, il n'y a pas de *gold standard* pour évaluer la validité interne ou la qualité méthodologique des études. Tous les outils existants pour estimer la qualité des études présentent certaines limites. L'échelle de Jadad, par sa rapidité et sa simplicité, est fréquemment utilisée pour juger la qualité des études randomisées contrôlées individuelles, en particulier les études incluses dans une revue systématique ou une méta-analyse. En effet, l'inclusion ou l'exclusion d'études de faible qualité méthodologique peut avoir un effet substantiel sur la taille de l'effet. ■

Références

- Berger VW. Is the Jadad Score the Proper Evaluation of Trials? *J Rheumatology* 2006;33(8):1710-2.
- Jadad AR, Moore A, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DI, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomised controlled trial; is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17(1):1-12.
- Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clinical Trials* 1995;16(1):62-73.
- Cucherat M. Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale. 2008. Médecine-Sciences. Flammarion
- Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999;282:1054-60.
- Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, Petermans J, Reginster JY, Bruyère O. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):4336-45.
- Rabenda V, et al. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013;24(1):121-37.
- Chan DD, et al. Integrated care for geriatric frailty and sarcopenia: a randomized control trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016.

UNE ASSURANCE EN RESPONSABILITÉ DÉSORMAIS OBLIGATOIRE POUR LES ENTREPRENEURS?

Solange Tastenoie

Un maître d'ouvrage est souvent confronté à des problèmes avec l'entrepreneur chargé de rénover son logement. Et il arrive très souvent que le maître d'ouvrage ne trouve aucun terrain d'entente avec son entrepreneur, ce qui le contraint à aller en justice, une démarche qui n'est jamais évidente. Non seulement le dossier judiciaire peut traîner en longueur, mais son traitement peut également s'accompagner de la désignation d'un expert, synonyme de coûts élevés. Le législateur s'est enfin saisi de la question et a instauré une assurance en responsabilité obligatoire pour les entrepreneurs! Qu'en est-il précisément?

LA RESPONSABILITÉ DÉCENNALE DES ENTREPRENEURS ET DES ARCHITECTES

Selon la loi, les entrepreneurs et les architectes sont responsables durant 10 ans de la destruction intégrale ou partielle d'un bâtiment érigé par leurs soins, en raison d'un défaut de construction ou du caractère inapproprié du terrain. Cette responsabilité porte donc sur de «graves défauts» qui menacent la stabilité ou le bon maintien du bâtiment.

En instaurant cette responsabilité particulière des entrepreneurs et des architectes, le législateur ne visait pas une responsabilité sans faute. Ainsi, le maître d'ouvrage doit démontrer que le dommage trouve son origine dans un défaut du bâtiment ou dans les matériaux utilisés.

L'entrepreneur peut cependant échapper à une condamnation en prouvant que le défaut est dû à une force majeure (c'est-à-dire à une circonstance dont il n'est pas responsable et qui était impossible à prévenir) ou encore en démontrant qu'il lui était impossible, de quelque manière que ce soit, de connaître le défaut.

LA RESPONSABILITÉ PROFESSIONNELLE OBLIGATOIRE DES ARCHITECTES

Depuis 2007, les architectes dans notre pays sont obligés de souscrire une assurance en responsabilité. Il s'agit ici de l'«assurance professionnelle civile» de l'architecte. Jusqu'alors, il existait déjà pour les architectes une obligation déontologique de souscrire une telle assurance.

Cette assurance en responsabilité professionnelle civile couvre l'architecte contre les dommages aux tiers dont il est responsable. Ce tiers est généralement le maître d'ouvrage, mais il peut s'agir aussi, par exemple, d'un voisin ou d'un passant. Les dommages couverts par l'assurance sont les dégâts matériels qui peuvent survenir, mais également les lésions corporelles (en raison par exemple de l'effondrement d'un bâtiment) et les dommages découlant, par exemple, de l'impossibilité pour le maître d'ouvrage de déménager à temps.

En rendant cette assurance obligatoire, le législateur entendait que le consommateur/maître d'ouvrage bénéficie d'une plus grande sécurité juridique. L'assurance en responsabilité obligatoire pour les architectes se révèle très utile, non seulement pour les architectes qui peuvent exercer leur profession en qualité de simple personne physique, mais également pour ceux qui veulent l'exercer sous la forme d'une société.

UNE TELLE ASSURANCE DÉSORMAIS OBLIGATOIRE POUR LES ENTREPRENEURS?

En 2006, il était déjà question d'instaurer l'obligation d'une telle assurance pour les entrepreneurs. On pensait d'ailleurs que son absence créerait une discrimination entre les architectes et les entrepreneurs. De fait... Pourquoi ce qui était bon pour les architectes ne l'était-il pas pour les entrepreneurs? Selon notre législation, les entrepreneurs sont en effet également responsables de leurs travaux pendant 10 ans. Et pourtant, ils ne devaient pas souscrire une telle assurance!

L'objectif de cette nouvelle assurance obligatoire est de mieux protéger le consommateur contre des risques.

Aujourd'hui, après plus de 10 ans, cette lacune est enfin comblée: la loi rend obligatoire une assurance en responsabilité pour les entrepreneurs. Cela implique concrètement que, non seulement les architectes, mais également les entrepreneurs, ainsi que tous les autres prestataires de services du secteur de la construction, sont tenus de souscrire une telle assurance. Cette nouvelle loi supprime ainsi la discrimination entre les architectes et les entrepreneurs!

QUELLES SONT LES IMPLICATIONS DE CETTE NOUVELLE LÉGISLATION?

L'objectif de cette nouvelle assurance obligatoire est de mieux protéger le consommateur contre des risques. Cette assurance vise (tout comme celle des architectes) la solidité, la stabilité et l'étanchéité du gros œuvre. De surcroît, cette assurance ne couvre que les travaux liés à la construction d'un logement et les travaux pour lesquels l'intervention d'un architecte est obligatoire. Il est prévu une intervention de 500.000 euros par sinistre. Ce montant varie selon la valeur du bâtiment. ■



DIAZETOP®

Traitement symptomatique
de l'anxiété et des spasmes
musculaires squelettiques

le Diazépam au prix le plus bas*

* Comparaison sur base des prix du CBIP



APOTEX
Central Nervous System



RESSEMBLERONS-NOUS TOUS BIENTÔT À DES NAINS À CAUSE DU RÉCHAUFFEMENT CLIMATIQUE?

Dr Michèle Langendries

Notre taille a augmenté grâce à une meilleure alimentation et à de meilleurs soins de santé. Néanmoins, le réchauffement climatique pourrait bien renverser la vapeur. Des chercheurs ont constaté que dans un passé lointain, les hausses de température ont engendré une diminution de la taille des mammifères et des oiseaux.

Le réchauffement climatique actuel n'est pas un scoop. Il est déjà arrivé dans le passé que le mercure s'emballé pendant une longue période. Accrochez-vous, les chiffres donnent le vertige. Le premier épisode s'est produit il y a 56 millions d'années, lors du passage entre le Paléocène et l'Éocène, d'où son nom de «maximum thermique du Paléocène/Éocène» (PETM en anglais). Cette hausse de température a duré 180.000 ans. Son origine est inconnue, mais les chercheurs savent avec certitude que la

température terrestre globale a augmenté d'environ 5 à 8°C. Nous n'essayerons pas de comprendre en détail comment ils sont parvenus à cette conclusion; c'est le genre de chose que les climato-paléontologues lisent à livre ouvert dans les strates et les couches de glace. Quoi qu'il en soit, une végétation tropicale s'est développée dans les zones à climat tempéré original. De nouvelles espèces animales sont apparues. Environ 2 millions d'années plus tard, un second épisode moins spectaculaire lui a succédé. Ici, une augmentation de température équivalente à la moitié de celle du premier épisode a été enregistrée (maximum thermique de l'Éocène 2, ETM2 en anglais).

Sous cette chaleur bienfaisante, non seulement des mammifères jusque-là inconnus sont apparus, mais un autre phénomène s'est également produit par rapport aux espèces existantes: de génération en génération, celles-ci sont devenues plus petites. C'est ce que les dimensions des dents ont permis de constater. La science parle de nanification. Au cours des 130.000 premières années du PETM, les ancêtres des lapins, chevaux et autres ongulés ont vu la taille de leur corps réduite de 30%, voire plus. Si l'on convertit ces paramètres à l'échelle humaine, c'est comme si une personne mesurant 1m75 passait à une taille de 1m23. Cet épisode a été suivi d'une augmentation compensatoire de plus de 70%. Au cours de l'ETM2, la diminution de la taille du corps a été plus limitée. Il existe donc un lien avec l'importance de la hausse de température.

LES PETITS RÉSISTENT MIEUX À LA CHALEUR

Le lien entre température ambiante et taille pourrait trouver une explication dans la règle de Bergmann. Selon cette dernière, les plus grands spécimens d'une espèce animale se rencontrent dans les zones les plus froides. Cela s'explique par le fait que la surface corporelle des grands animaux est plus petite que le volume de leur corps et qu'ils perdent donc moins de chaleur par unité de volume. Les animaux ayant vécu lors du PETM résistaient donc plus facilement à un climat chaud s'ils étaient de plus petite taille.

La règle de Bergmann n'est pas unanimement reconnue, car les régions polaires abritent des populations de taille relativement grande, mais également des populations de taille relativement petite. Pour les paléontologues, elle reste néanmoins un point de départ explicatif capital. La diminution des tailles pourrait également s'expliquer par la chaleur – et la sécheresse qui régnait alors –, qui a réduit la disponibilité alimentaire.

LE NANISME HORS D'ATTEINTE

Selon les scientifiques, les maxima de température préhistoriques sont, d'un point de vue climatique, semblables au réchauffement terrestre actuel. Sauf qu'à présent, tout est plus rapide. Au cours du PETM, l'augmentation de 5 à 8°C de la température s'est produite sur 10.000 ans, avec un plateau au cours des 170.000 années suivantes. Avec la révolution industrielle, entre 1880 et 2012 – en l'espace de 132 ans, donc –, nous avons atteint une augmentation d'environ 0,85°C. Si cette tendance linéaire se maintient, il faudra un peu plus d'un siècle pour atteindre l'augmentation du Paléocène. Mais oublions la boutade de l'humanité frappée de nanisme massif. À partir de 2°C d'augmentation, les climatologues prédisent des changements climatiques radicaux qui compromettront sérieusement notre survie. ■

Source
Science Advances 2017;3(3):e1601430 DOI: 10.1126/sciadv.1601430.

Getting more from good bacteria

VESALE
PHARMA

Bactobuccal

Lactobacillus rhamnosus VES 001

||| ➔ **Équilibre Buccal**

✓ **BREVETÉ**
✓ **GRANULES ORODISPERSIBLES**

Souches de *Lactobacillus rhamnosus* VES 001



21 sticks : 18,50€

TROUVÉ CHEZ UN CAVISTE - FRANCE

Muscat d'Alsace, sec ou tendre?

Le Muscat est un exercice difficile et le vinifier en sec ajoute un cran à la difficulté. Le tout, c'est de trouver l'équilibre, ce qui n'est guère aisé. Sec, il peut manquer de vivacité ou s'avérer austère ou au contraire fardé. Moelleux, il manque souvent de tension et offre une douceur banale. Chez Muré, les deux versions parviennent à nous faire craquer pour leur élégance, leur caractère et leur harmonie...



Accords

Bien entendu, les asperges blanches ou vertes, mais aussi les coquilles Saint-Jacques juste poêlées. Avec les charcuteries fumées, c'est assez particulier. Enfin, les fromages, le Munster en premier, les chèvres aussi.



Muscat Steinstuck 2014 Alsace Domaine Muré

Robe: pâle au doré lumineux. **Nez:** il exhale des senteurs de pâte d'amande parfumée de mandarine et de mirabelle, rehaussée de poivre et de cumin. **Bouche:** elle nous rafraîchit d'entrée et parsème à la volée nos papilles de notes florales et fruitées. La fraîcheur d'un jus de groseille blanche vient rafraîchir l'ensemble tout en accentuant au même instant les arômes d'agrumes nuancés de verveine et de curcuma.

Le lieu-dit Steinstuck fait de calcaire du Muschelkalk (calcaire coquillé) se situe au-dessus du village de Westhalten. Ce sol caillouteux a donné le nom au Steinstuck qui signifie «parcelle de cailloux» en alsacien. Les 65% de Muscat Ottonel et les 35% de Muscat d'Alsace ont un âge moyen de 55 ans et sont vendangés en caissettes. Le vin ne contient aucun sucre, titre 13° et offre une acidité de 5,7g/l.



Accords

Sa douceur mêlée de fraîcheur le voit avec un foie gras poêlé, mais aussi avec des écrevisses au safran. Côté fromages, le Munster évidemment, mais aussi les pâtes cuites et les chèvres affinés lui vont à ravir. Pour les desserts, une tarte aux mirabelles ou à la frangipane aux poires s'accorde sans sourciller.

Muscat VT 2014 Clos St Landelin Alsace Grand Cru Vorburg Domaine Muré

La **robe** se cuivre légèrement mais garde des reflets verts. Elle respire des parfums d'agrumes confits où se reconnaissent l'orange confite piquée d'un bouton de rose et le cédrat constellé de graines de coriandre. La **bouche** avoue sans retenue sa douceur, douceur envoûtante qui nous rappelle les confiseries d'antan. Celles qui nous offraient autant de volupté que de fraîcheur. La finale se poivre et nous montre du doigt l'amertume superbe que jusqu'ici nous n'avions guère remarquée.

www.mure.com

Importés par
www.espacevin.com (1470 Genappe,
1390 Grez-Doiceau, 5580 Rochefort,
6280 Gerpinnes, 1400 Nivelles)

Les Muscat âgés de 45 ans poussent sur les pentes assez raides du Clos Saint Landelin à l'extrémité sud du Grand Cru Vorburg. Le sol y est fait d'éboulis calcaire à matrice argileuse déposé sur des calcaires gréseux (du Bajocien). Un terroir chaud qui permet les vendanges tardives. Le vin contient 93g/l de sucre résiduel et titre 12°, ses 7,7g/l d'acidité équilibrent avec maestria sa douceur.

Marc Vanhellemont



Votre nouvelle plateforme de **référence en e-learning**



Disponible
jusqu'au
31.12.2017

Accréditation – N° 16029975

1CP

Medical e-learning: **Le syndrome de l'intestin irritable 2017**



www.braintop.be

Comment diagnostiquer le syndrome du côlon irritable?

L'**e-learning** qui suit vous aidera à poser ce diagnostic en fonction des critères recommandés par la Fondation de Rome, qui réunit régulièrement des experts autour de cette entité.

Vous apprendrez aussi à aborder le patient dans l'ensemble de sa problématique et à l'accompagner tout au long de son traitement.

Avec la participation du Dr Françoise Berger (médecin généraliste à Profondeville),
du Pr Thierry De Ronde (Chef de Service - Service de gastro-entérologie - CHU/UCL Namur - site Mont-Godinne),
du Pr Daniel Urbain (hépato-gastroentérologue - Chef de service/hépato-gastro-entérologie - UZ Brussel)



Ford Fiesta ST-Line 1.0 EcoBoost 140

LA FIESTA CONTINUE!

Généralement, d'une génération à l'autre, les voitures modernes s'assagissent et rentrent dans le rang. Mais pas la Fiesta! Avec elle, sur la route, c'est encore et toujours... la fête!





Unanimement appréciée pour ses qualités dynamiques, son style original et son rapport qualité/prix, la précédente génération de Fiesta était également unanimement critiquée pour l'ergonomie brouillonne de son infodivertissement, sa qualité de finition et sa liste d'équipement assez limitée. Le but de la 7^e génération qui arrive dans les concessions est simple: conserver, voire magnifier les qualités de la devancière tout en gommant ses défauts. Pari réussi?

MONTÉE EN GAMME

Du côté des défauts, oui et non. Assurément, l'équipement optionnel, surtout sécuritaire, monte en gamme et n'a plus rien à envier avec celui des références du genre: freinage automatique d'urgence avec détection des piétons, allumage automatique des feux de route, surveillance des angles morts, correction active du cap, détection des panneaux de signalisation, régulateur adaptatif, etc. Rien ne manque! Les nouvelles tablettes tactiles de 6,5 ou 8 pouces, à l'ergonomie intuitive et à la connectivité de pointe, renvoient également l'ancienne planche de bord bardée de boutons au siècle dernier. C'est plutôt sur le plan de la finition que la démonstration semble moins convaincante. Certes, les assemblages paraissent dorénavant un peu mieux soignés, mais on dénombre encore trop de plastiques durs et de matériaux toujours peu séduisants. Et cela même si l'on opte pour la nouvelle version haut de gamme Vignale dotée pourtant d'une planche de bord partiellement recouverte de cuir.

HAUTE VOLTIGE

La Fiesta conserve par contre le tempérament dynamique enthousiasmant de sa devancière. Déjà dans sa livrée standard, la Fiesta se montre toujours capable de renvoyer n'importe quelle sportive du segment dans les cordes avec son train avant tranchant, sa stabilité rassurante dans les grandes courbes et, surtout, son typage gentiment survireur lors des levers de pied. Si l'on opte pour la version ST-Line, abaissée de 10mm et campée sur des

ST et Active

Outre les variantes Trend/Business/Titanium classiques, la Fiesta arrive donc dans les concessions en ST-Line et Vignale. L'an prochain, Ford ajoutera encore deux nouvelles versions au catalogue: l'Active, légèrement surélevée et au style de baroudeur et, pour le plus grand plaisir des sportifs, la «vraie» ST. Une future génération qui se démarquera par la présence sous son capot d'une motorisation à 3 cylindres. Un 1.5 EcoBoost de 200ch... qu'on se réjouit déjà de mener à la cravache!

amortisseurs plus fermes, la démonstration devient encore plus magistrale. La direction, au rendu plus consistant, commande un train avant encore plus mordant. En adoptant un style de conduite propre, la ST-Line digère les courbes rapides avec une aisance encore plus incroyable, que la route soit bosselée ou non. Si on se décide à la brusquer, la ST-Line gratifie par contre toujours son conducteur d'un déhanchement digne de celui de Shakira sans nécessiter de débrancher l'ESP.

Parfaitement calibré, ce dernier autorise un angle de dérive déjà généreux avant de remettre efficacement la voiture dans la bonne trajectoire au cas où l'apprenti pilote manquerait de réflexe. La bonne nouvelle, c'est que ces aptitudes dynamiques référentielles ne se font jamais au détriment du confort de marche, qui reste appréciable tant sur la version de base que sur la ST-Line.

CŒUR VAILLANT

Sur le plan mécanique, Ford propose son 1.5 TDCi, parfaitement insonorisé, en 85 ou 120ch pour les gros rouleurs. À l'inverse, aux citadins à la recherche d'une voiture économique, la Fiesta propose un 3 cylindres 1.1 atmosphérique en 70 ou 85ch. Mais notre coup de cœur va, à nouveau, au 3 cylindres 1.0 turbo EcoBoost. Ford le décline toujours en 100, 125 et 140ch. Dans sa version la plus puissante, proposée à l'essai, ce bloc a clairement le diable au corps! Vif, pétillant, rageur et à la sonorité sympa, il assure à la légère Fiesta des prestations de haut vol. Mais il peut également se montrer particulièrement frugal en conduite coulée. Une véritable perle mécanique.

Texte Jean-François Christiaens/Photos Ford



**KEEP
THEIR FUTURE
FULL OF
POSSIBILITIES**

DENOMINATION DU MEDICAMENT Copaxone 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 ml de solution injectable contient 40 mg d'acétate de glatiramère*, correspondant à 36 mg de glatiramère base par seringue préremplie. *L'acétate de glatiramère est le sel acétate de polypeptides synthétiques, comprenant quatre acides aminés naturels : acide L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine, avec des limites de fraction molaire de respectivement 0,129, 0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 et 0,300-0,374. Le poids moléculaire moyen de l'acétate de glatiramère est compris entre 5.000 et 9.000 daltons. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Copaxone est indiqué pour le traitement des formes récurrentes de la sclérose en plaques (SEP) (voir dans la rubrique 5.1 pour les informations importantes concernant la population chez laquelle l'efficacité a été établie). Copaxone n'est pas indiqué dans la sclérose en plaques progressive primaire ou secondaire. **Posologie et mode d'administration Posologie** La posologie recommandée chez l'adulte est de 40 mg de Copaxone (une seringue préremplie), administré en injection sous-cutanée trois fois par semaine à 48 heures d'intervalle minimum. A l'heure actuelle, on ignore pendant combien de temps le patient doit être traité. Une décision concernant un traitement de longue durée doit être prise sur base individuelle par le médecin traitant. **Population pédiatrique** Il n'a pas été réalisé d'études cliniques chez les enfants ou adolescents avec Copaxone. L'information disponible sur l'utilisation de Copaxone 40 mg/ml 3 fois/semaine chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas suffisante pour recommander son utilisation. Copaxone 40 mg/ml 3 fois/semaine ne doit donc pas être utilisé dans cette population. **Patients âgés** Copaxone n'a pas été étudié spécifiquement chez le patient âgé. **Patients ayant une insuffisance rénale** Copaxone n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4). **Mode d'administration** Les patients doivent être formés aux techniques d'auto-injection. Ils doivent être surveillés par un professionnel de la santé lors de leur première auto-injection et pendant les 30 minutes qui suivent. Un site différent doit être choisi pour chaque injection, ce qui réduira les risques d'irritation ou de douleur au site d'injection. Les sites pour l'auto-injection comprennent l'abdomen, les bras, les hanches et les cuisses. **Contre-indications** Copaxone est contre-indiqué dans les cas suivants : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables** La plupart des données de sécurité relatives à Copaxone ont été réunies avec Copaxone 20 mg/ml administré en injection sous-cutanée une fois par jour. Cette rubrique présente les données de sécurité réunies lors de quatre essais contrôlés contre placebo avec Copaxone 20 mg/ml administré une fois par jour et lors d'un essai contrôlé contre placebo avec Copaxone 40 mg/ml administré trois fois par semaine. La sécurité de Copaxone 20 mg/ml (administré quotidiennement) et de Copaxone 40 mg/ml (administré trois fois par semaine) n'a pas fait l'objet d'une comparaison directe dans une même étude. **Copaxone 20 mg/ml administré une fois par jour** Dans toutes les études cliniques menées avec Copaxone 20 mg/ml, les réactions au site d'injection ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés et ont été rapportées par la majorité des patients traités par Copaxone. Dans les études contrôlées, le pourcentage de patients rapportant ces réactions au moins une fois était plus important suite au traitement par Copaxone 20 mg/ml que suite aux injections de placebo (70% vs 37% respectivement). Les réactions au site d'injection les plus fréquemment rapportées chez les patients traités par Copaxone 20 mg/ml versus placebo ont été : érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation et hypersensibilité. Une réaction, associée avec ou sans un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation, douleurs thoraciques, dyspnée, palpitation ou tachycardie, a été décrite comme réaction post-injection immédiate. Cette réaction peut survenir dans les minutes qui suivent l'injection de Copaxone. Au moins une composante de cette réaction post-injection immédiate a été rapportée, au moins une fois, par 31% des patients recevant Copaxone 20 mg/ml comparé à 13% dans le groupe placebo. Tous les effets indésirables qui ont été plus fréquemment rapportés avec Copaxone 20 mg/ml par rapport au groupe placebo sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ces données proviennent de 4 études pivots en double aveugle, contrôlées par placebo, pour un total de 512 patients traités par Copaxone 20 mg/jour, et 509 patients traités par placebo, jusqu'à 36 mois. Trois études dans la sclérose en plaques récurrente et rémittente (SEPR) ont inclus au total 269 patients traités par Copaxone 20 mg/jour, et 271 patients traités par placebo, jusqu'à 35 mois. La quatrième étude chez des patients ayant présenté un premier épisode clinique et considérés comme étant à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie a inclus 243 patients traités par Copaxone 20 mg/jour et 283 patients traités par placebo

jusqu'à 36 mois. Infections et infestations Très fréquent $\geq 1/10$ Infection, Grippe Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Bronchite, Gastroentérite, Herpès simplex, Otite moyenne, Rhinite, Abcès dentaire, Candidose vaginale* Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Abcès, Cellulite, Furoncle, Herpès Zoster, Pyléonéphrite Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. Kystes et polypes) Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Néoplasme bénin de la peau, Néoplasme Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Cancer de la peau Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Lymphadénopathie* Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Leucocytose, Leucopénie, Splénomégalie, Thrombocytopénie, Anomalie de morphologie des lymphocytes Affections du système immunitaire Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Hypersensibilité Affections endocriniennes Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Goitre, Hypertthyroïdie Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/10$ Anorexie, Prise de poids* Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Intolérance à l'alcool, Goutte, Hyperlipidémie, Augmentation du sodium sanguin, Diminution de la fertilité sérique Affections psychiatriques Très fréquent $\geq 1/10$ Anxiété*, Dépression Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Nervosité Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Rêves anormaux, Etat de confusion, Humeur euphorique, Hallucination, Hostilité, Manie, Troubles de la personnalité, Tentative de suicide Affections du système nerveux Très fréquent $\geq 1/10$ Céphalalgie Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Dysgueusie, Hypertonie, Migraine, Trouble de la parole, Syncope, Tremblement* Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Syndrome du tunnel carpien, Trouble cognitif, Convulsion, Dysgraphie, Dyslexie, Dysfonctionnement moteur, Myoclonie, Névrite, Blocage neurovasculaire, Paralytie, Nystagmus, Paralytie du nerf péronier, Stupor, Déficience du champ visuel Affections oculaires Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Diplopie, Troubles oculaires* Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Cataracte, Lésions de la cornée, Sècheresse oculaire, Hémorragie oculaire, Biphosphorose, Mydriase, Atrophie optique Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Troubles de l'oreille Affections cardiaques Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Palpitations*, Tachycardie* Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Extrasystoles, Bradycardie sinusale, Tachycardie paroxysmique Affections vasculaires Très fréquent $\geq 1/10$ Vasodilatation* Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Varices Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent $\geq 1/10$ Dyspnée* Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Toux, Rhinite saisonnière Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Apnée, Epistaxis, Hyperventilation, Laryngospasme, Troubles pulmonaires, Sensation d'étouffement, Affections gastro-intestinales Très fréquent $\geq 1/10$ Nausées* Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Troubles anorectaux, Constipation, Caries dentaires, Dyspepsie, Dysphagie, Incontinence fécale, Vomissements* Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Colite, Polype du colon, Entérocœlite, Eructation, Ulcère œsophagien, Periodontite, Hémorragie rectale, Accroissement des glandes salivaires Affections hépatobiliaires Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Anomalie des tests de la fonction hépatique Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Lithiase biliaire, Hépatomégalie Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent $\geq 1/10$ Rash* Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Erythème, Hyperhidrose, Prurit, Troubles cutanés*, Urticaire Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Cédème de Quincke, Dermite de contact, Erythème noueux, Nodule cutané Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent $\geq 1/10$ Arthralgies, Douleur du dos* Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Douleur cervicale Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Arthrite, Bursite, Douleur lombaire, Atrophie musculaire, Ostéoartrite Affections du rein et des voies urinaires Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Miction impérieuse, Pollakiurie, Rétention urinaire, Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Hématurie, Lithiase rénale, Troubles du tractus urinaire, Anomalie de l'urine Affections gravidiques, puerpérales et périnatales Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Avortement Affections des organes de reproduction et du sein Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Engorgement mammaire, Dysfonctionnement de l'érection, Prolapsus pelvien, Priapisme, Troubles prostatiques, Anomalie du test de Papanicolaou, Troubles testiculaires, Hémorragie vaginale, Troubles vulvovaginaux Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent $\geq 1/10$ Asthénie, Douleur thoracique*, Réactions au site d'injection*, Douleurs* Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Frissons*, Cédème facial*, Atrophie au site d'injection*, Réaction locale*, Cédème périphérique, Cédème, Fièvre Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Kyste, Gueule de bois, Hypothermie, Réaction Postinjection Immédiate Inflammation, Nécrose au site d'injection, Troubles des muqueuses lésions, Intoxications et complications liées aux procédures Peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Syndrome post-vaccinal* Incidence supérieure dans le groupe traité par Copaxone de plus de 2% ($\geq 2/100$) par rapport au groupe placebo. Les effets indésirables sans le symbole * présentent une différence de moins ou égale à 2%. % Le terme « réactions au site

d'injection » (différents types), reprend tous les effets indésirables survenant au site d'injection excepté atrophie au site d'injection et nécrose au site d'injection qui sont repris séparément dans le tableau. # Y inclut les termes qui réfèrent à une lipo-atrophie aux sites d'injection. Au cours de la quatrième étude mentionnée ci-dessus, une phase de traitement en ouvert a suivi la phase de contrôle par placebo. Aucune modification du profil de risque connu de Copaxone 20 mg/ml n'a été observé pendant la phase d'extension en ouvert sur maximum 5 ans. Des rapports rares ($\geq 1/10000$, $< 1/10000$) de réactions anaphylactoides ont été collectés au cours d'études cliniques non contrôlées chez des patients ayant une sclérose en plaques et traités par Copaxone et au cours du suivi de post-marketing du Copaxone. **Copaxone 40 mg/ml (administré trois fois par semaine)** La sécurité de Copaxone 40 mg/ml a été évaluée sur la base d'un essai clinique contrôlé contre placebo, en double aveugle, chez des patients atteints de SEPRR avec un total de 943 patients traités par Copaxone 40 mg/ml trois fois par semaine et 461 patients traités par le placebo pendant 12 mois. De façon générale, les effets indésirables observés chez les patients traités par Copaxone 40 mg/ml trois fois par semaine ont été de même nature que ceux déjà connus et mentionnés pour Copaxone 20 mg/ml administré quotidiennement. De façon plus spécifique, les réactions au site d'injection (RSI) et les réactions post-injection immédiates (RPII) ont été rapportées moins fréquemment avec Copaxone 40 mg/ml administré trois fois par semaine qu'avec Copaxone 20 mg/ml administré quotidiennement (35,5% contre 70% pour les RSI et 7,8% contre 31% pour les RPII, respectivement). Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 36% des patients sous Copaxone 40 mg/ml contre 5% des patients sous placebo. Des réactions post-injection immédiates ont été rapportées chez 8% des patients sous Copaxone 40 mg/ml contre 2% des patients sous placebo. Quelques effets indésirables spécifiques ont été notés : Des réactions anaphylactiques ont été observées dans de rares cas ($\geq 1/10000$, $< 1/10000$) chez les patients atteints de SEP traités par Copaxone 20 mg/ml au cours d'essais cliniques non contrôlés et au cours du suivi de post-marketing. Elles ont été rapportées chez 0,3% des patients traités par Copaxone 40 mg/ml (peu fréquent : $\leq 1/1000$, $< 1/100$). - Aucun cas de nécrose au site d'injection n'a été rapporté. - Des cas d'arythmie cutanée et de douleur dans les extrémités, non mentionnés pour Copaxone 20 mg/ml, ont été rapportés tous deux chez 2,1% des patients traités par Copaxone 40 mg/ml (fréquent : $\leq 1/100$, $< 1/10$). - Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et d'hépatite toxique, également observés de façon rare chez les patients atteints de SEP traités par Copaxone 20 mg/ml au cours du suivi de post-marketing, ont été rapportés chez un patient (chacun (0,1%) traité par Copaxone 40 mg/ml (peu fréquent : $\leq 1/1000$, $< 1/100$). **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 - 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.damps.be - email: adversedrugreactions@agg.damps.be - et au Luxembourg via Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louigny - 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** Teva Pharmaceuticals Ltd, Ridings Point Whistler Drive Castletord West Yorkshire WF10 5HX Royaume-Uni **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** B E 4 6 7 9 0 2 **MODE DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE / APPROBATION DU TEXTE** Date de dernière mise à jour du texte : 03/2017.

TEVA Neurosciences Prix public: € 768,83 Ticket modérateur actif: € 11,90* Ticket modérateur Omnio: € 7,90* *pas de supplément



THEIR life, their way

BE/CPV/17/0022.zo./tevaPharmBelgium/July2017

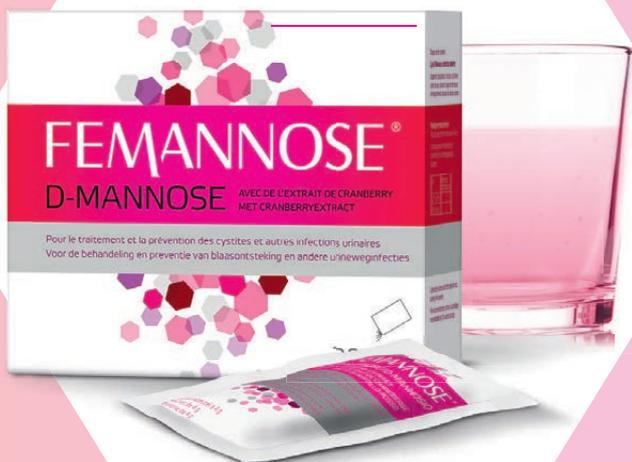
CYSTITE ?



FEMANNOSE®

NOUVEAU

Goût fruité
sans sucre



- **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