

MEDI-568-SPHERE

L'HEBDO DU GÉNÉRALISTE

ACTUALITÉS MÉDICALES
**Pseudopolyarthrite
rhizomélique**

ACTUALITÉS SOCIO-PROFESSIONNELLES
**www.santeardenne.be,
la séduction bien outillée**

DOSSIER
SOINS SUPPORTIFS



ONCOLOGIE:

ET SI ON S'INTÉRESSAIT
VRAIMENT AU PATIENT...

 trinomia
acide acétylsalicylique
atorvastatine
ramipril

www.medi-sphere.be

THERABEL 

BRONCHOSEDAL® : UNE GAMME COMPLÈTE POUR LE TRAITEMENT DE LA TOUX

Price publics :
Bronchosedal® Dextrométhorphan: 8,50 €
Bronchosedal® Codéine: 8,84 €
Bronchosedal® Mucus: 7,74 €



TOUX SÈCHE

TOUX GRASSE

Johnson & Johnson Consumer SA

BRONCHOSEDAL® CODEINE 9,0 MG/10 ML SIROP COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Phosphate de codéine hémihydraté 9,2 mg/10 ml, équivalent à 9,0 mg de phosphate de codéine pour 10 ml. Excipients à effet notoire : 1 ml contient 20,4 mg d'éthanol et 795 mg de saccharose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Sirop. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Traitement symptomatique des affections des voies respiratoires qui s'accompagnent de toux. Lors d'une toux productive, il convient de préserver le processus d'élimination assuré par la toux. Traitement symptomatique de la toux sèche gênante non productive telle qu'une toux irritative, la toux spasmodique, la coqueluche et les quintes de toux nocturnes. Bronchosedal Codeine est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Le traitement par Bronchosedal Codeine vise à réprimer les symptômes; l'utilisation doit donc rester limitée à une période aussi courte que possible et à une dose aussi faible que possible. **Population pédiatrique:** Enfants âgés de moins de 12 ans : La codéine est contre-indiquée chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3). **Enfants âgés de 12 à 18 ans:** La codéine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée (voir rubrique 4.4). **Adolescents âgés de 12 à 18 ans:** La dose habituelle par administration est de 10 ml (1 mesurette). Cette dose peut être administrée 3 à 6 fois par jour. Chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans, la dose maximale totale recommandée est de 60 ml par jour (55,2 mg), à prendre en doses séparées de maximum 20 ml (18,4 mg) sur une période de 24 heures. **Adultes:** La dose habituelle par administration est de 15 ml (1 ½ mesurette). Cette dose peut être administrée 3 à 6 fois par jour. Chez les adultes, la dose maximale totale recommandée est de 90 ml par jour (82,8 mg), à prendre en doses séparées de maximum 30 ml (27,6 mg) sur une période de 24 heures. **Patients âgés, patients atteints d'affections rénales et hépatiques:** Chez ces patients, la dose doit être réduite (voir rubrique 4.4). **MODE D'ADMINISTRATION Voie orale.** Chaque flacon de Bronchosedal Codeine comporte un bouchon-doseur gradué (avec indication de 2,5 ml, 5 ml et 10 ml). Le flacon doit être ouvert comme suit : poussez sur le bouchon à visser en plastique tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (voir figure). **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.8). **Bronchosedal Codeine est contre-indiqué:** - chez les patients souffrant d'œdème pulmonaire, d'une diminution de la réserve respiratoire et d'asthme bronchique. - chez les enfants âgés de moins de 12 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital. - chez les femmes durant l'allaitement (voir rubrique 4.6). - chez les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6. **EFFETS INDESIRABLES** Données recueillies après la mise sur le marché. Dans le tableau ci-dessous figurent les effets indésirables identifiés durant l'expérience acquise avec la codéine après la mise sur le marché. Les fréquences sont mentionnées sur la base de la convention suivante : Très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1 000, <1/100); rare (≥1/10 000, <1/1 000); très rare (<1/10 000); non connu (fréquence ne pouvant être déterminée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire Non connu	Réactions d'hypersensibilité
Affections psychiatriques - Non connu	Délire, Euphorie
Affections du système nerveux Non connu	Sédation; En cas d'administration de doses élevées, une agitation et/ou des convulsions peuvent se produire chez les enfants en bas âge; Augmentation de la pression au niveau du liquide céphalo-rachidien; Myoclonie
Affections de l'oreille et du labyrinthe Non connu	Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médianales - Non connu	Dépression respiratoire; Bronchospasmes
Affections gastro-intestinales Non connu	Troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsie, nausées, vomissements et constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Non connu	Dermatite; Urticaire
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Non connu	En cas d'utilisation de doses élevées, une dépendance de type morphinique peut apparaître, ainsi que des symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal.

DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTÉS La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles (www.afmps.be; adversedugractions@fagg-afmps.be) (pour la Belgique) ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (pour le Luxembourg). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION**

DE MISE SUR LE MARCHÉ Johnson & Johnson Consumer NV/SA, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beersse NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ BE176136 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE DATE D'APPROBATION : 05/2016. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

BRONCHOSEDAL® Dextrométhorphan 2 mg/ml sirop COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Bromhydrate de dextrométhorphan 2mg/ml. Bronchosedal Dextrométhorphan 2 mg/ml sirop contient du parahydroxybenzoate de méthyle (3,5 mg/5 ml), du parahydroxybenzoate de propyle (0,875 mg/5 ml), du sorbitol (931 mg/5 ml) et de l'éthanol (2,79 mg/5 ml). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Sirop. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Bronchosedal Dextrométhorphan est proposé pour le traitement symptomatique de la toux irritante non productive chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Ce sirop est exempt de sucre et peut être utilisé par les diabétiques. Le sirop ne doit être pris qu'en présence de symptômes de toux sèche. La posologie maximale est indiquée ci-dessous. Son utilisation doit donc rester limitée à la période la plus courte possible et la dose doit être la plus faible possible. Un intervalle d'au moins 4 heures doit être observé entre 2 prises successives. **Posologie. Adultes et enfants à partir de 12 ans :** La dose recommandée est de 10 ml de sirop (voir graduation de 10 ml sur la mesurette). Cette dose peut être prise 4 à 6 fois par jour, si nécessaire. La dose quotidienne maximale est de 60 ml. **Patients pédiatriques. Enfants de 6 à 12 ans :** La dose recommandée est de 5 ml de sirop (voir graduation de 5 ml sur la mesurette). Cette dose peut être administrée 4 à 6 fois par jour, si nécessaire. La dose quotidienne maximale est de 30 ml. Ne pas administrer aux enfants de moins de 6 ans. **Sujets âgés et patients souffrant d'une insuffisance hépatique.** Chez les patients âgés ou les patients présentant une insuffisance hépatique, la posologie doit être réduite de moitié. **MODE D'ADMINISTRATION** Pour voie orale. Chaque conditionnement de Bronchosedal Dextrométhorphan inclut une mesurette graduée (avec graduations à 5 ml et 10 ml). Le flacon de sirop doit être ouvert comme suit : Poussez sur le bouchon à visser en plastique tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. **CONTRE-INDICATIONS** - Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Troubles graves de la fonction hépatique. - Insuffisance respiratoire. - Toux de l'asthme. - Traitement concomitant par des inhibiteurs de la MAO ou si leur prise dure de moins de 2 semaines, voir rubrique 4.5. **Enfants de moins de 6 ans. EFFETS INDESIRABLES** Ci-dessous figure un relevé des effets indésirables qui ont été identifiés avec le dextrométhorphan au cours des essais cliniques, des études épidémiologiques et du suivi post-commercialisation. Les fréquences sont indiquées en fonction de la convention suivante : très fréquent ≥1/10; fréquent ≥1/100 et <1/10; peu fréquent ≥1/1 000 et <1/100; rare ≥1/10 000 et <1/1 000; très rare <1/10 000; et non connu (ne pouvant être déterminé à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire Non connu Très rare	Angio-œdème *, Prurit *, Rash *, Urticaire * Bronchospasmes
Affections psychiatriques Non connu Très rare	Insomnie * Confusion
Affections du système nerveux Non connu Très rare	Sensation vertigineuse *, Hyperactivité psychomotrice *, Somnolence * Agitation, Céphalée
Affections oculaires Très rare	Mydriase, Nystagmus (en cas de doses élevées)
Affections gastro-intestinales Non connu Très rare	Douleur dans l'abdomen inférieur a, Diarrhée a, Nausées a, Vomissements a Constipation

BRONCHOSEDAL® MUCUS MENTHOL 20 mg/ml Sirop COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ce médicament contient 20 mg de guaifénésine dans chaque ml. Excipients à effet notoire : Ethanol 0,0519 ml/ml, Glucose 698,4 mg/ml, Saccharose 199,6 mg/ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Sirop. Sirop jaune-brun limpide ayant un goût caractéristique de miel et de citron. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Bronchosedal Mucus Miel & Citron 20 mg/ml sirop est indiqué pour le soulagement symptomatique de la toux productive chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie : Adultes et adolescents à partir de 12 ans : 10 ml (200 mg de guaifénésine), 4 fois par jour. Dose quotidienne maximale : 40 ml (800 mg de guaifénésine). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Bronchosedal Mucus Miel & Citron 20 mg/ml Sirop chez les enfants âgés au-dessous de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Sujets âgés :** Comme pour les adultes. **Dysfonction hépatique/rénale :** La prudence est de rigueur en cas de graves troubles hépatiques et rénaux. Si la toux persiste pendant plus de 7 jours, si elle a tendance à récidiver ou si elle s'accompagne de fièvre, d'une éruption cutanée ou d'une céphalée persistante, un médecin doit être consulté. **Mode d'administration.** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDESIRABLES** Les effets indésirables suivants peuvent être associés à l'utilisation de la guaifénésine : Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité y compris prurit et urticaire, éruption cutanée (fréquence - non connue). Affections gastro-intestinales : douleur abdominale supérieure, diarrhée, nausées, vomissements (fréquence - non connue). Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles (www.afmps.be; adversedugractions@fagg-afmps.be) (pour la Belgique) ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (pour le Luxembourg). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION** DE MISE SUR LE MARCHÉ Johnson & Johnson Consumer NV/SA, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beersse. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : BE432171. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE Juillet 2016. Date de l'approbation du texte : 02/2017. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

DE MISE SUR LE MARCHÉ Johnson & Johnson Consumer NV/SA, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beersse NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ BE439345. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE/ DE L'APPROBATION DU RCP Date de la dernière mise à jour du RCP : octobre 2016. Date de la dernière approbation du RCP : 11/2016. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

BRONCHOSEDAL® MUCUS MIEL & CITRON 20 mg/ml Sirop COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ce médicament contient 20 mg de guaifénésine dans chaque ml (100 mg par 5 ml). Excipients à effet notoire (mg par ml) : Ethanol 39,7mg, Ponceau 4R (E124) 0,05mg, Sodium 1,8mg, Glucose, Fructose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Sirop. Liquide rouge limpide à légèrement opalescent. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Bronchosedal Mucus Miel & Citron 20 mg/ml Sirop est indiqué pour aider à fluidifier le mucus et les minces sécrétions bronchiques associées à une toux productive, pour une utilisation chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie : Adultes et adolescents à partir de 12 ans : 10 ml (200 mg de guaifénésine), 4 fois par jour. Dose quotidienne maximale : 40 ml (800 mg de guaifénésine). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Bronchosedal Mucus Miel & Citron 20 mg/ml Sirop chez les enfants âgés au-dessous de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Sujets âgés :** Comme pour les adultes. **Troubles hépatiques/rénaux :** La prudence est de rigueur en cas de graves troubles hépatiques et rénaux. Si la toux persiste pendant plus de 7 jours, si elle a tendance à récidiver ou si elle s'accompagne de fièvre, d'une éruption cutanée ou d'une céphalée persistante, un médecin doit être consulté. **Mode d'administration.** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDESIRABLES** Les effets indésirables suivants peuvent être associés à l'utilisation de la guaifénésine : Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité y compris prurit et urticaire, éruption cutanée (fréquence - non connue). Affections gastro-intestinales : douleur abdominale supérieure, diarrhée, nausées, vomissements (fréquence - non connue). Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles (www.afmps.be; adversedugractions@fagg-afmps.be) (pour la Belgique) ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (pour le Luxembourg). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION** DE MISE SUR LE MARCHÉ Johnson & Johnson Consumer NV/SA, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beersse. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : BE432171. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE Juillet 2016. Date de l'approbation du texte : 02/2017. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

BRONCHOSEDAL® MUCUS MIEL & CITRON 20 mg/ml Sirop COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ce médicament contient 20 mg de guaifénésine dans chaque ml. Excipients à effet notoire : Ethanol 0,0519 ml/ml, Glucose 698,4 mg/ml, Saccharose 199,6 mg/ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Sirop. Sirop jaune-brun limpide ayant un goût caractéristique de miel et de citron. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Bronchosedal Mucus Miel & Citron 20 mg/ml sirop est indiqué pour le soulagement symptomatique de la toux productive chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie : Adultes et adolescents à partir de 12 ans : 10 ml (200 mg de guaifénésine), 4 fois par jour. Dose quotidienne maximale : 40 ml (800 mg de guaifénésine). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Bronchosedal Mucus Miel & Citron 20 mg/ml Sirop chez les enfants âgés au-dessous de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Sujets âgés :** Comme pour les adultes. **Dysfonction hépatique/rénale :** La prudence est de rigueur en cas de graves troubles hépatiques et rénaux. Si la toux persiste pendant plus de 7 jours, si elle a tendance à récidiver ou si elle s'accompagne de fièvre, d'une éruption cutanée ou d'une céphalée persistante, un médecin doit être consulté. **Mode d'administration.** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDESIRABLES** Les effets indésirables suivants peuvent être associés à l'utilisation de la guaifénésine : Affections gastro-intestinales : Douleur abdominale supérieure, diarrhée, nausées, vomissements (fréquence inconnue). Affections du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité y compris prurit et urticaire, éruption cutanée (fréquence inconnue). Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles (www.afmps.be; adversedugractions@fagg-afmps.be) (pour la Belgique) ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (pour le Luxembourg). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION** DE MISE SUR LE MARCHÉ Johnson & Johnson Consumer NV/SA, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beersse. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : BE432171. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE Juillet 2016. Date de l'approbation du texte : 02/2017. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

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 Virliée

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.

ÉDITO

DEPRESSIEHULP, UNE INITIATIVE MULTIFACETTE EN LIGNE

En lançant le site web *Depressiehulp.be*, les centres de soins de santé mentale CGG Kempen et CGG De Pont prennent une initiative remarquable dans le domaine de l'aide et des soins en ligne. La plate-forme est multifacette, tant sur le plan des objectifs qu'au niveau de l'offre thérapeutique.

Le site public se présente comme une source d'informations accessibles au grand public, parsemées de citations et de témoignages en vue de permettre à tout un chacun de s'identifier. L'aide en ligne passe par différents canaux: l'auto-aide (sans intervention d'un prestataire de soins), l'accompagnement «mixte» (une combinaison d'entretiens et de méthodes en ligne) et l'aide en ligne «pure» (avec suivi des participants par discussion instantanée). À terme, la plate-forme *Depressiehulp* souhaite également pouvoir servir de maillon dans la chaîne du suivi pour les individus passés par les services en ligne de première intention, tels que Zelfmoord1813, CAW ou Tele-onthaal.

Actuellement, le volet informatif est déjà disponible et les deux centres de soins de santé mentale ont démarré l'aide «mixte». D'autres centres de soins de santé mentale pourront les rejoindre un peu plus tard dans l'année. La rubrique d'auto-aide sera, quant à elle, lancée à l'automne. L'accompagnement 100% en ligne est prévu dans le courant de l'année 2018. Les concepteurs espèrent pouvoir engager les contacts préalables avec les soins de première ligne à ce moment.

L'offre thérapeutique de *Depressiehulp* se compose de différents angles d'attaque, comme la thérapie cognitivo-comportementale, l'activation comportementale, la thérapie interpersonnelle et la thérapie d'acceptation et d'engagement. En effet, les études ont révélé que ces interventions psychologiques peuvent être efficaces dans le traitement de la dépression. Une efficacité démontrée également lorsque ces interventions sont proposées en ligne.

Au total, 17 modules ou thèmes ont été développés pour le portail *Depressiehulp*. Chaque thème ou module peut contenir plusieurs exercices, spécifiquement conçus pour aider les participants à aller mieux. Quelques modules génériques peuvent être utilisés par tous les participants, comme la jauge d'humeur, le recensement des plaintes/forces spécifiques et d'événements de la vie, et la psychoéducation ciblée sur le rééquilibrage du mode de vie. Les autres modules sont sélectionnés en concertation entre le prestataire de soins et le patient, ce qui permet d'individualiser le programme au maximum. Les thèmes abordés sont, entre autres, les valeurs («qu'est-ce qui compte dans votre vie?»), l'activation comportementale, le refoulement des pensées stériles, l'étude des schémas relationnels, la réduction des ruminations, les exercices de détente et la prévention des rechutes.

L'aide en ligne, sous ses différentes formes, offre une série d'avantages. Le traitement ne se limite plus au cabinet, car les participants peuvent pratiquer à la maison. Les informations, pistes et exercices sont disponibles 24h/24, 7j/7, et les patients sont encouragés à prendre davantage leur traitement en main. Le système a naturellement ses limites, lorsque le patient ne dispose pas d'une bonne connexion Internet, par exemple, ou lorsque ses compétences informatiques sont réduites. Sans oublier, bien sûr, que la prise en charge en ligne ne recevra pas un accueil unanimement favorable.

Le développement du portail *Depressiehulp* est lié à quelques aspects expérimentaux. Contrairement à l'auto-aide et à la thérapie en ligne, l'accompagnement «mixte» n'a pas encore fait l'objet de nombreuses recherches. Théoriquement, il s'agit du «meilleur des deux mondes». Mais la pratique devra encore venir démontrer l'éventuelle plus-value de cette méthode. Ce qui justifie le lancement prévu d'une étude, dans le courant de 2018.

Depressiehulp sera donc un «chantier» de longue durée. Car le but des concepteurs reste de peaufiner le portail sur la base des expériences pratiques.

Herwig Claeys, psychologue chez www.online-hulpverlening.be

**CONTRACTIONS
MUSCULAIRES***



STRESS*



FATIGUE*

+ EFFICACE

(Haut dosage de Mg élément + synergie co-facteurs)

+ de CONFORT INTESTINAL

(GLYCEROPHOSPHATE + CITRATE de Mg)

+ de CO-FACTEURS hautement dosés

Destiné exclusivement au corps médical / complément alimentaire

Magnepamyl - 20160126 - FR



2 à 4 / 24h



Existe en
45 et 90 capsules

La gamme de **MAGNESIUM** organique
la **+ HAUTEMENT DOSÉE** et **RÉSORBÉE**

THERABEL

* Le magnésium et la vitamine B6 contribuent aux fonctions psychologiques normales et à réduire la fatigue. Le magnésium et la vitamine D contribuent à une contraction musculaire normale.

3

ÉDITO

**Depressiehulp,
une initiative multifacette en ligne**

Herwig Claeys (www.online-hulpverlening.be)

8

**ACTUALITÉS SOCIO-PROFESSIONNELLES
santeardenne.be,
la séduction bien outillée**

Johanne Mathy



10

**Réintégration des malades longue durée
Qu'en penser et que faire, comme MG?**

Johanne Mathy

12

**Audit PMG
«L'objectif initial discrètement détourné»**

Dr Michèle Langendries



17

ACTUALITÉS MÉDICALES

**Pseudopolyarthrite rhizomélique
Une maladie que l'on connaît si bien...
Et pourtant!**

Dr Dominique-Jean Boulliez

Augmentin Retard
1.000 mg/62,5 mg
Comprimés à libération prolongée
Amoxicilline/acide clavulanique

BE/CAM/0002/17 - Sep 2017

DOSSIER
SOINS SUPPORTIFS

Dossier composé par le Dr Dominique-Jean Bouilliez
suite au congrès annuel de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO)
qui a eu lieu du 2 au 6 juin 2017 à Chicago

23

**Le patient (enfin)
au centre des débats?**

29

**Quelle vie après un cancer?
L'apport du soutien psychologique**

33

**Quand l'enfant survit d'un cancer:
et après?**

39

**Vivre avec un cancer:
peut-on améliorer le quotidien?**

43

DIABÉTO

**Le traitement du diabète de type 2:
entre casse-tête et opportunités
PARTIE I: le présent**

Dr Ides M. Colin (CHR Mons-Hainaut)

53

œNO-SPHERE

57

AUTO-SPHERE

La nouvelle Arteon.



Se distinguer avec élégance.

Dès le premier regard, la nouvelle Arteon attire l'attention. Avec des motorisations toujours plus dynamiques, la nouvelle perle de Volkswagen impressionne de sportivité. À l'intérieur aussi les émotions sont au rendez-vous : avec un habitacle luxueusement aménagé et des systèmes d'assistance à la conduite dernier cri, le confort à bord est à son paroxysme.

L'Arteon à partir de 420 € par mois HTVA en Renting Financier*.

Découvrez-la maintenant chez votre concessionnaire Volkswagen.

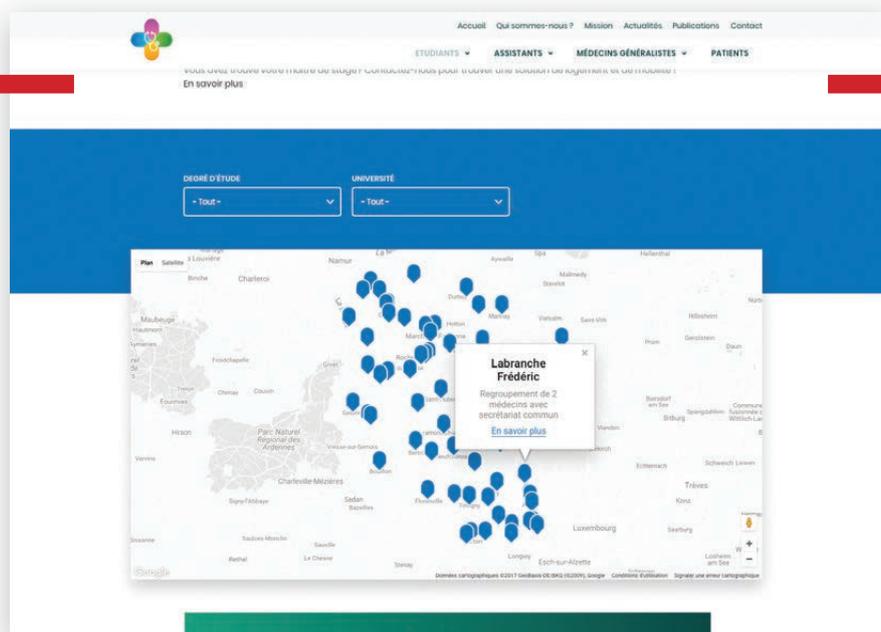


Volkswagen

4,2 - 7,3 L/100 KM • 110 - 164 G CO₂/KM

santeardenne.be,

LA SÉDUCTION BIEN OUTILLÉE



Johanne Mathy

La disette en MG, notamment en zone rurale, n'est plus contestée par grand monde. On peut se lamenter sur la situation ou tenter de l'infléchir. Du côté de l'Ardenne et de Dinant, on a opté depuis quelques années pour la seconde option. Diverses initiatives ont montré à la relève MG qu'elle était officiellement la bienvenue. Dernier-né de l'arsenal de persuasion, un site qui géolocalise les maîtres de stage et n'usurpe en rien le terme de «mine d'infos».

La conception de santeardenne.be a pris un an, nous explique Laurent Dutrieux, chargé de communication auprès de l'asbl éponyme. Celle-ci, pour mémoire, est au départ une entité inter-cercles, issue des cercles luxembourgeois (Famenne-Ardenne, Centre Ardenne et Sud-Luxembourg) et de l'UOAD dinantaise. Elle a été créée pour (re)dorer le blason de l'exercice MG dans la région, objectif avec lequel la Province de Luxembourg – et précisément la députée en charge de la Santé, Nathalie Heyard – a très vite été au

diapason. Ce qui s'est soldé par des brainstormings réguliers entre médecins et politiques, la création d'une «Cellule attractivité de la médecine générale» et, pour Santé Ardenne, une hausse des moyens financiers et humains.

Pour en revenir au site flambant neuf, sa gestation a donc pris une année, et quand vous le visiterez, vous comprendrez pourquoi. Il est divisé en 4 grands «univers»: étudiants, assistants, MG et patients. «*Informer ces derniers n'était pas notre vocation première. Cette partie présente toutefois le fonctionnement de la garde, avec le réseau des 7 postes, le 1733...*»

GÉOLOCALISATION DE MAÎTRES

Venons-en aux 3 autres univers. Santé Ardenne part du principe que l'attrait du métier (et de l'environnement où l'exercer) se travaille tôt. Dans sa section «étudiants», le site prend littéralement les jeunes par la main, avec un module de recherche géolocalisé les aidant à dénicher un médecin prêt à les accueillir en stage. La recherche peut être affinée en fonction de leur degré d'études et de leur université (chacune a ses critères de «recevabilité» des maîtres de stage). «C'est une partie très consultée», se félicite Laurent Dutrieux. L'outil tourne sur une base de données dont la composition a relevé du travail de fourmi; Santé Ardenne la réactualisera tous les 6 mois.

Les MG concernés sont «pinpointés» sur une carte de la région. D'un clic, on peut faire surgir la fiche résumée de chacun: prénom, nom et type de pratique (solo, MM, réseau...). Un clic plus loin, on découvre leur parcours, leurs disponibilités à l'année... mais aussi les solutions envisageables pour les déplacements des étudiants (proximité d'une gare, possibilités de covoiturage...), voire pour leur hébergement.

Toujours dans l'univers «étudiants», dans la sous-section «J'organise mon stage», Santé Ardenne se coupe en quatre pour offrir aux intéressés une série d'aides, matérielles (par exemple, emménager dans l'un des postes de garde de Tintigny, Libramont, Bastogne, Marche-en-Famenne, Bièvre et Dinant, inoccupés durant la semaine, ou même trouver une chambre chez l'habitant) et financières (de sorte à réduire la note liée à la distance). «Une bourse d'aide à la mobilité et au logement, qui va jusqu'à 400€, a été créée par la Province», précise Laurent Dutrieux. Elle peut être utilisée pour l'essence, les tickets de transport en commun, la note d'un gîte, etc.

COACHING, AIDES ET SUBSIDES

L'univers «assistants» est construit dans la même logique, aussi avec une recherche géographique, mais s'y ajoute un chapitre «Je m'installe». Il est vrai que Santé Ardenne fait de l'accompagnement de projet dans le

santeardenne.be, qui a nécessité de multiples recensements (auprès des MG, communes, universités...), est une bibliothèque et une vitrine à la fois, avec un module de géolocalisation des maîtres de stage.

Entre jeunes

Si **santeardenne.be** risque de faire mouche auprès des futurs médecins, c'est sans doute aussi parce qu'il a été formaté par de jeunes MG. Réunis en groupe de travail, ils ont identifié les besoins et les craintes des étudiants et des assistants (risque d'isolement, de lourdeur de la garde...). Des témoignages vidéo et des portraits viennent dissiper les a priori.

développement de l'activité MG. Sous l'onglet «Quelle pratique choisir?», le site aligne un guide sur les divers types d'exercice, des conseils pour choisir la forme juridique d'une association ou encore un mode d'emploi pour bâtir une pratique de groupe solide... «C'était inutile de réinventer de l'existant. Aussi le site renvoie-t-il à ce niveau vers des contenus déjà élaborés par la SSMG.»

Le troisième univers, celui des MG, regorge également de bonnes surprises informatives, comme l'inventaire des aides et subsides auxquels peut prétendre directement ou indirectement un généraliste. Parmi elles, on trouve notamment Filux, une mesure pionnière de la Province pour encourager l'occupation, à loyer réduit, de bâtiments communaux par des MG, par exemple pour monter une permanence. Ou encore la «mesure Colin», qui a pu s'en inspirer et encourage la création de logements tremplins destinés aux assistants et généralistes.

«Les visiteurs sollicitent aussi beaucoup la partie sur les règles d'accueil des stagiaires et assistants, et sa «foire aux questions», ajoute Laurent Dutrieux. On retrouve ici le même principe de ne pas refaire ce qui est déjà fait: elle exploite des infos du SPF ou du CCFFMG, la plate-forme interuniversitaire de formation des assistants.

58 COMMUNES AU TAMIS

L'onglet «Où m'installer?» témoigne du souci de Santé Ardenne de produire une plate-forme hyper-complète: les 58 communes de la zone dont s'occupe l'asbl ont été contactées et invitées à exposer tout leur potentiel aux candidats à l'installation: chacune possède son espace pour s'auto-présenter, y compris sous l'angle de la vie sociale et des loisirs. Un lien va de ces descriptifs de localité aux MG qui y exercent et sont prêts à accueillir des stages, et inversement...

On pourrait allonger l'inventaire des richesses de ces pages web, mais le plus simple, pour se forger une idée, reste d'y faire un tour. ■

RÉINTÉGRATION DES MALADES LONGUE DURÉE

QU'EN PENSER ET QUE FAIRE, COMME MG?

Johanne Mathy

La réforme pensée par Maggie De Block pour inciter les malades de longue durée à regagner leur entreprise porte-t-elle ses fruits? Les «plans de réintégration», convenus avec l'employeur et incluant allègement horaire ou adaptation de poste, ramènent-ils au boulot les travailleurs en incapacité/invalidité? Ils les mènent plutôt à la sortie, d'après la CSC. Evelyne Lenoir, MG responsable de la cellule «santé et bien-être au travail» de la SSMG, livre son éclairage. Elle conseille aux MG dont un patient songe à amorcer un plan de bien tâter le terrain auparavant.

D'emblée, le Dr Lenoir situe les enjeux: *«Le danger de ces plans de réintégration, pour les patients intéressés, est que s'il y a impossibilité d'adapter leur poste de travail, ils risquent de subir une rupture de contrat pour force majeure médicale.»* Cette issue brutale ne les prive pas d'allocations de chômage, mais n'équivaut pas à un licenciement: il n'y a ni période de préavis, ni indemnités, ni l'un ou l'autre reclassement professionnel assumé par l'employeur. *«Pour recourir au terme peu élégant cher à Theo Francken, les nouvelles dispositions permettent aux directions de "nettoyer" dans les rangs des collaborateurs malades sans devoir verser d'indemnités ni encourir de sanction. Tout bénéfice pour eux...»*

De par ses fonctions de référente en matière de santé au travail à la SSMG, le Dr Lenoir, elle-même généraliste à Bruxelles, côtoie régulièrement médecins-conseils et médecins du travail. De leurs récents échanges, il ressort que les chiffres récemment médiatisés (lire encadré) reflètent bien la réalité. *«Probablement s'agit-il, dans ces 2/3 de décisions d'inaptitude, de travailleurs qui étaient à l'arrêt depuis des années.»*

CELA A-T-IL UN SENS?

Après la période de salaire garanti, un travailleur en incapacité/invalidité ne coûte plus à son employeur, mais à l'Inami. Parfois, le patron continue d'encourir quelques frais, s'il existe des extras au profit du collaborateur comme des assurances groupe ou hospitalisation par exemple, ou l'une ou l'autre prime de fin d'année. Cela dépend des contrats et, en général, ce n'est pas bien lourd, commente le Dr Lenoir. Mais elle soulève une question de fond: aussi brutaux que puissent paraître les C4 pour force majeure médicale, *«garder sous contrat de travail quelqu'un qui est absent depuis très longtemps et qui ne reviendra pas, est-ce que cela a réellement un sens? Et du point de vue du travailleur, est-ce moins précaire que d'être "simplement" en invalidité?»*

Un problème réside dans le fait qu'actuellement, il n'y a ni incitant ni sanction pour l'employeur à adapter le poste de travail, poursuit Evelyne Lenoir. *«Les aménagements possibles lui seront suggérés par la médecine du travail, mais libre à lui de décliner – certes en justifiant cette impossibilité, mais sans crainte que ça n'aille plus loin.»*



«Une mesure qui profite surtout aux employeurs»

Il y a peu, *Le Soir* publiait de premières données, fournies par la CSC, aidant à cerner l'impact de la réforme lancée par Maggie De Block. Des résultats plus que représentatifs puisqu'ils couvrent 79,2% des employeurs et 72,2% des travailleurs, insiste le syndicat chrétien. Du 1^{er} janvier au 30 juin 2017, quelque 5.400 demandes de trajets de réintégration ont été introduites, dont 2/3 provenaient du travailleur et 1/4 de l'employeur, précise-t-il dans le quotidien. Dans 3.570 dossiers, soit +/- 2/3, le médecin du travail a conclu que ces malades longue durée étaient définitivement inaptes à exercer leur ancien métier et pas en mesure d'assumer un travail adapté. Pour le syndicat chrétien, la réforme profite surtout aux employeurs, pouvant dorénavant rompre le contrat de travail sans préavis ni indemnités (lire ci-contre).

NE PAS VERSER DANS LE MANICHÉEN

La MG se refuse à tout langage binaire. «Dans le système réformé, tout n'est pas tout blanc ou tout noir. Et on n'en est qu'aux débuts. Il faudra examiner comment les choses vont évoluer.» De sa propre expérience et des retours que sa cellule reçoit des confrères, il apparaît ainsi que tous les employeurs ne sont pas d'objets personnels ne cherchant qu'à éjecter les gens. «Il y a des directions qui se préoccupent sincèrement du bien-être de leurs collaborateurs», indique-t-elle. La réintégration des malades est une opportunité de concrétiser ce souci – et parfois aussi de travailler son image à l'extérieur en montrant les efforts consentis. «Je pourrais en tout cas vous citer des cas d'aménagement de poste de travail extraordinaires.»

Notre interlocutrice embraie: «Il y a aussi des dossiers où, il faut bien le reconnaître, c'est matériellement impossible pour l'employeur de proposer des adaptations. Comment organiser par exemple une reprise à 50% pour un ouvrier de la construction, supposé partir travailler avec l'équipe sur un chantier à 100km de chez lui? Comment envisager que quelqu'un qui aurait, imaginons, perdu un œil, réintègre sa fonction s'il occupait un poste de sécurité où l'acuité visuelle est primordiale?»

HARCÈLEMENT: UNE PORTE DE SORTIE

Autre nuance que le Dr Lenoir tient à apporter: si les nouvelles dispositions possèdent, de fait, ce côté «arme de nettoyage offerte aux patrons», elles peuvent aussi se révéler positives pour les victimes de burn-out ou de harcèlement au travail. «Et je peux vous assurer qu'il y en a un paquet dans les consultations des MG... Le nouveau dispositif peut soulager ces personnes, car elles y trouvent une opportunité qu'il soit mis fin au contrat de travail sans perdre leur droit au chômage. Un certificat de leur médecin traitant, qui ira vers le médecin du travail, devra les déclarer incapables de reprendre cette fonction-là dans cette société-là [une «inaptitude définitive au travail convenu», donc, ndlr]. Le médecin du travail est tenu d'examiner le collaborateur et de proposer un trajet de réintégration, que l'employeur va refuser.» Du moins, en toute vraisemblance.

ALLER AU CONTACT

En conclusion, quelle attitude le Dr Lenoir conseille-t-elle à ses confrères généralistes d'adopter, devant un patient en IT tenté d'initier lui-même un trajet de réintégration? De toujours garder un minimum de méfiance face au risque – tout sauf imaginaire – de rupture de contrat. «Je recommande que le médecin traitant tâte le terrain préalablement, en prenant contact personnellement avec le médecin du travail. Il faut poser à ce dernier la question de ce qui risque de se passer en cas de plan de réintégration. Des adaptations de poste sont-elles possibles dans l'entreprise? L'employeur y serait-il réceptif?»

Évidemment, le confrère médecin du travail n'a pas forcément toutes les réponses... Mais le MG devrait tirer de ce contact des signaux utiles pour définir la meilleure stratégie à adopter dans l'intérêt de son patient. Et le Dr Lenoir d'illustrer cela par l'exemple d'une femme de chambre handicapée par une tendinite tenace au poignet, aspirant à reprendre sa fonction à mi-temps. Des contacts pris, il est ressorti que mieux valait prolonger l'incapacité de travail et attendre la guérison totale que de s'évertuer à tenter la reprise partielle. «La dame en question a pu réintégrer sa place, plus tard et à temps plein, sans problème.» ■

AUDIT PMG:

«L'OBJECTIF INITIAL DISCRÈTEMENT DÉTOURNÉ»

Dr Michèle Langendries

L'asbl flamande *Wachtposten Vlaanderen*, une coupole de postes de garde, a publié un argumentaire de 30 pages qui, tout en rejoignant les résultats de l'audit PMG sur certains points, remet surtout en question bon nombre des conclusions. «L'objectif initial des PMG est un peu en train de s'estomper dans l'esprit des autorités», observe le Dr Stefan Teughels, président de l'association.

«**A**u départ, ces structures ont été créées pour répondre au vieillissement de la profession et préserver la faisabilité du travail à la fois en termes de fréquence des gardes et de sécurité. Évidemment, un poste est aussi une PME qui doit être attentive à la maîtrise des coûts... Mais nous sentons aujourd'hui que les autorités mettent de plus en plus l'accent sur ce second aspect.»

Wachtposten Vlaanderen constate avec un certain étonnement que, après près d'un an de travaux (en lieu et place des 3 mois annoncés!), l'audit n'a finalement livré qu'un maigre PowerPoint. S'ajoute à cela que la méthodologie est parfois discutable, comme le confirme une équipe d'experts universitaires.

«Une seule citation d'un seul membre d'un groupe de discussion est montée en épingle et présentée comme une conclusion à part entière... Et ce n'est là qu'un exemple parmi d'autres, illustre le Dr Teughels. Les conclusions concernant le nombre de contacts nocturnes ne reposent que sur les données de 21 postes, qui ont en outre chacun leur définition de la "nuit". La seule conclusion que l'on puisse en tirer, c'est que les PMG ne disposent pas tous d'un bon enregistrement des données!»

UNE ANALYSE DISTINCTE

Wachtposten Vlaanderen a réalisé sa propre analyse, en se basant sur les données fiables de 11 postes installés tant en milieu urbain qu'à la campagne. Le principal enseignement qui en découle est que le nombre d'habitants de la zone n'est pas une bonne base pour planifier le taux d'occupation du poste: en moyenne, celui du centre d'Anvers enregistre ainsi par jour de week-end une quarantaine de contacts-patients pour 100.000 habitants... alors que celui d'Heist-op-den-Berg en voit passer 120! La différence s'explique par la présence ou l'absence d'hôpitaux à proximité. «Il faut donc examiner la situation région par région, conclut le Dr Teughels. En outre, la

«La réforme des postes de garde et celle des urgences devraient se faire en parallèle et de façon coordonnée.»

Vases communicants

L'une des recommandations de *Wachtposten Vlaanderen* est de considérer ensemble les moyens investis dans les PMG et les économies réalisées sur l'honoraire de disponibilité (HD). «Dans ma région, il y a 14 MG de garde les nuits de semaine et 4 le week-end, calcule le Dr Teughels. Si nous assurions les gardes de nuit au poste pendant la semaine, cela représenterait déjà un gain de 140.000 euros en HD. On oublie complètement que les postes ont déjà rendu possibles toute une série d'économies, par exemple en freinant les visites à domicile. Certains MG ont en effet tendance à se déplacer systématiquement chez le patient lorsqu'ils assurent la garde, pour lui éviter de devoir chercher l'adresse du cabinet... ou parce qu'ils n'habitent pas là, de toute façon.»

réforme des PMG et celle des urgences devraient être organisées de façon simultanée et coordonnée, puisque la fermeture d'un service des urgences générera vraisemblablement un afflux de patients supplémentaires pour le poste local.»

LES ÉCONOMIES D'ÉCHELLE, UNE ILLUSION

L'un des axes de la nouvelle stratégie imaginée par Maggie De Block réside dans la création de réseaux de PMG responsables chacun de quelque 400.000 habitants, le but étant de réaliser des économies d'échelle. Les exemples chiffrés de *Wachtposten Vlaanderen* révèlent toutefois que dans les faits, les bénéfices de ces réseaux seront limités pour certains postes et inexistant pour d'autres.

Prévoir un coordinateur unique (même temps plein) pour l'ensemble d'un réseau, par exemple, n'est absolument pas réaliste. Cette personne serait en effet amenée à couvrir des distances déraisonnables et ne serait pas en mesure d'entretenir des contacts suffisamment étroits avec l'ensemble des MG et du personnel concernés. À raison d'environ 400 médecins et au moins 40 collaborateurs par réseau, on peut évidemment déjà parler d'une charge de travail considérable rien qu'en termes de comptabilité et de gestion des ressources humaines. *Wachtposten Vlaanderen* estime par conséquent qu'il faudrait prévoir au moins 2 coordinateurs opérationnels à raison de 0,6 ETP chacun, ce qui ne représenterait qu'une différence de coût négligeable par rapport aux 0,8 ETP (maximum) actuellement prévus pour les coordinateurs des PMG.

«L'idée qu'un seul poste employant un seul médecin puisse assumer la garde de nuit pour une zone de 400.000 habitants est tout aussi irréaliste, poursuit

Stefan Teughels. Une simulation sur la base des données de nos 11 postes démontre en effet qu'une zone de cette envergure correspond en moyenne à 13 consultations et 10 à 12 visites à domicile par nuit (entre 23 et 8 heures). C'est beaucoup trop pour un seul MG, a fortiori lorsque les trajets sont longs... Et, répétons-le, ce ne sont encore là que des moyennes. Quid des périodes plus chargées et des postes qui ont un niveau d'activité élevé?»

S'ajoutent à cela une série d'autres objections pratiques telles que la distance à parcourir jusqu'au poste, qui risque de pousser certains patients à réclamer plus rapidement une visite – et qui peut aussi être problématique pour les MG qui font le déplacement entre leur cabinet et le poste.

«Il ressort également de nos recherches que 75% des visites concernent des personnes de plus de 60 ans et 40%, des bénéficiaires du statut Omnio. Il s'agit souvent de seniors institutionnalisés incapables de se déplacer, en particulier sur de longues distances ou la nuit (pas de transports en commun, pas de voiture). Les personnes âgées et défavorisées ne peuvent pas faire les frais des longs délais d'attente qui risquent de découler de cette politique, d'autant que les pathologies rencontrées pendant la nuit sont souvent plus sérieuses qu'en journée.»

250.000 HABITANTS, C'EST JOUABLE

Les généralistes sont sensibles à la possibilité d'un gain d'efficacité pendant la nuit, mais la situation doit aussi rester vivable. «Sur 4 PMG, on pourrait probablement en fermer 2 la nuit (suivant la région), mais pas 3. La question pourra être réexaminée lorsque le tri 1733 sera pleinement opérationnel, puisqu'il n'est pas impossible qu'une partie des patients soient réorientés vers les soins planifiables ou envoyés immédiatement à l'hôpital en ambulance. Certains postes ont du reste déjà pris les devants en passant de 2 à un seul MG de garde en nuit profonde.»

Stefan Teughels estime qu'une population de 250.000 habitants maximum représente un volume adéquat pour un réseau, comme en témoigne l'expérience de sa propre région du sud de la Campine, où 3 postes sont en activité (à Geel, Herentals et Westerlo). «Pour le coordinateur, cela reste tout juste faisable grâce à un soutien administratif accru, mais c'est vraiment limite», remarque le médecin.

«Si les autorités veulent un système de réseaux, il serait aussi urgent d'engager pour toute la Flandre un coordinateur régional (épaulé par une équipe de collaborateurs compétents) qui puisse apporter un soutien aux PMG. Et nous aimerions aussi être rapidement fixés sur le financement 2018...» ■

Comment naviguer ensemble dans la bonne direction?

D'après une table ronde organisée à l'initiative des laboratoires Therabel

L'athérosclérose est souvent à l'origine de lésions dans plusieurs territoires vasculaires. En prendre conscience a des implications en termes d'optimisation de la prévention. Le contrôle des facteurs de risque concerne au premier chef plusieurs acteurs, en particulier les médecins généralistes, les cardiologues, les chirurgiens vasculaires, les neurologues et les diabétologues. Nous avons réuni autour de la table un représentant de chacune de ces spécialités pour évoquer les difficultés rencontrées au quotidien et les moyens à mettre en œuvre pour y remédier efficacement.

Ont participé à la table ronde:

Dr Christophe Anaf (Médecin généraliste, Grimbergen)

Pr Thomas Vanassche (Cardiologie, UZ Leuven)

Dr Gilles Naeije (Neurologie, Hôpital Erasme)

Pr Inge Fourneau (Chirurgie vasculaire, UZ Leuven)

Dr Bernard Jandrain (Diabétologie, CHU de Liège)

Une approche concertée où chacun a son rôle

Dans notre pays, 1 patient sur 3 décède d'une affection cardiovasculaire. Outre cet impact sur la mortalité, les maladies cardiovasculaires sont associées à une lourde morbidité. Elles sont à l'origine de coûts importants pour notre système de soins, entre autres en termes de productivité.

L'athérosclérose, maladie systémique

Les atteintes vasculaires liées à l'athérosclérose, qu'elles soient coronariennes, cérébrovasculaires ou périphériques, ont des facteurs de risque communs: l'hypertension, le diabète, l'hypercholestérolémie et le tabagisme.

Lorsqu'une atteinte est présente dans un territoire, il est fréquent qu'elle le soit également dans d'autres sites de prédilection de l'athérosclérose, maladie systémique. Les patients les plus à risque sont donc non seulement ceux qui ont déjà présenté un événement, qu'il s'agisse d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral, mais également ceux qui présentent une atteinte vasculaire

avérée, comme par exemple la maladie artérielle périphérique. En fait, lorsqu'il s'agit de définir le degré de risque, on peut considérer que tout patient chez lequel une atteinte vasculaire est objectivée est exposé à un risque élevé, voire très élevé.

«La nécessité de contrôler l'ensemble des facteurs de risque est particulièrement manifeste dans le diabète», souligne B. Jandrain en rappelant que l'étude UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) illustre l'importance de contrôler tant l'hypertension que la glycémie des patients diabétiques.

«Il incombe finalement à tout médecin de veiller au traitement instauré pour contrôler les facteurs de risque communs à tous les types d'atteintes vasculaires», déclare T. Vanassche avant que B. Jandrain n'évoque l'importance d'établir un plan d'action en concertation avec les différents acteurs.

Comment protéger efficacement?

Le panel s'accorde dans un premier temps à souligner l'importance de l'hygiène de vie, bénéfique pour l'ensemble des facteurs de risque auquel le patient polyvasculaire est exposé. G. Naeije précise à cet égard que 60 minutes d'activité physique par semaine divise par deux le risque d'accident vasculaire cérébral.

Sur le plan médicamenteux, les participants précisent que certains des médicaments utilisés en prévention vasculaire ont des propriétés qui vont au-delà de l'effet spécifique pour lequel ils sont utilisés. C'est notamment le cas des statines. Leur effet protecteur se manifeste plus rapidement que s'il était simplement lié à un ralentissement dans la survenue de nouvelles lésions d'athérosclérose. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont également des effets pléiotropes. Ils sont souvent utilisés comme antihypertenseurs mais le blocage de l'axe rénine-angiotensine qu'ils entraînent permet également d'entraver plusieurs mécanismes physiopathologiques majeurs.

Les limites de la technique

«Il est erroné de penser que le chirurgien vasculaire ne se préoccupe que de sa procédure chirurgicale», déclare I. Fourneau, avant de préciser: «Nous sommes parfaitement conscients qu'ouvrir une artère s'apparente à la mise en place d'un

emplâtre sur une jambe de bois si nous ne nous préoccupons pas suffisamment de la stratégie mise en place en aval. Une intervention chirurgicale est une procédure locale dont l'efficacité sera limitée dans le cas d'une maladie systémique. Une revascularisation des artères périphériques ne met pas le patient à l'abri d'un infarctus du myocarde.»

L'optimisation du traitement médicamenteux constitue donc un volet très important. Une statine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion et l'acide acétylsalicylique en constituent souvent les principaux ingrédients.

Pourquoi l'adhérence demeure problématique

Pour illustrer ce volet, G. Naeije commence par relater les résultats d'une étude ayant comparé une stratégie d'intervention sur les sténoses des artères cérébrales avec un traitement médical optimal chez des patients à haut risque. Ce traitement visait à obtenir un taux de LDL-cholestérol inférieur à 70mg/dl, une pression artérielle inférieure à 14/7mmHg et une HbA1c inférieure à 7%. En dépit des conditions strictes d'une étude clinique, où le suivi des patients est extrêmement rigoureux, les valeurs-cibles en termes de LDL-cholestérol et de pression artérielle n'ont pu être atteintes que chez à peine la moitié des sujets. Les études EUROASPIRE illustrent par ailleurs que les résultats observés dans la vraie vie sont, eux aussi, très loin d'être satisfaisants.

T. Vanassche et G. Naeije évoquent la difficulté que peut constituer pour un patient la prise régulière d'un traitement médicamenteux à long terme, d'une part en raison du caractère souvent asymptomatique de l'athérosclérose, d'autre part parce que le patient ne ressent pas l'effet bénéfique de ce traitement.

Enfin, le traitement des patients à haut risque comporte souvent plusieurs médicaments, ce qui peut également entraver l'adhérence. *«Ce point n'est pas à négliger car il existe une corrélation démontrée entre le nombre de médicaments auxquels un patient est compliant et le contrôle du risque cardiovasculaire. De même, le nombre de médicaments auxquels un malade renonce est corrélé à la majoration du risque»,* commente T. Vanassche.

Comment améliorer l'adhérence?

Pour les participants, la responsabilité des médecins ne se limite pas, loin s'en faut, à prescrire les médicaments adéquats. La prescription doit s'accompagner d'un travail de sensibilisation et de motivation, non seulement sur le trai-

tement médicamenteux, mais aussi sur l'hygiène de vie. La problématique du surpoids ou du tabagisme n'est pas toujours appréhendée comme elle le devrait.

Soyons concrets...

Se limiter à dire au patient qu'il doit perdre du poids aura probablement peu d'effet si cette recommandation très générale ne s'accompagne pas de conseils pratiques et d'objectifs précis: il convient de définir le nombre de kilos superflus et les moyens qui seront mis en œuvre pour agir. L'aide d'un soignant spécialisé dans le domaine de la nutrition peut s'avérer extrêmement bénéfique, mais des outils parfois très simples ne sont pas toujours suffisamment exploités: pourquoi ne pas préconiser un compteur de pas pour favoriser l'activité physique?

... et communiquons

En ce qui concerne l'adhérence au traitement médicamenteux, C. Anaf mentionne que les patients ne comprennent pas toujours l'importance que revêt un traitement dont l'objectif est de prévenir des complications majeures. Information, éducation et soutien sont donc déterminants. *«Il faut expliquer au patient le motif pour lequel chaque médicament est prescrit: plus il comprend l'enjeu, plus l'observance sera élevée»,* explique C. Anaf.

I. Fourneau insiste par ailleurs sur l'importance des consultations de suivi qui permettent d'évaluer l'adhérence, de discuter des difficultés rencontrées et d'entretenir ou de restaurer la motivation du patient.

Polypill

«L'arsenal médicamenteux permet de traiter chaque facteur de risque de manière spécifique, mais lorsque plusieurs facteurs coexistent, avoir à sa disposition une solution qui les englobe est un moyen de favoriser l'observance», explique C. Anaf.

«Les patients sont en effet souvent attentifs au nombre de comprimés ou de gélules qu'ils doivent ingérer», poursuit I. Fourneau en mentionnant que les malades dont le traitement comporte plusieurs médicaments demandent, parfois avec une certaine insistance, s'ils sont vraiment tous nécessaires et si l'un ou l'autre ne peut pas disparaître de la liste. *«Dire à un patient que nous allons améliorer le contrôle de ses facteurs de risque en diminuant le nombre de médicaments est généralement très bien accueilli et constitue souvent un levier important pour augmenter ou préserver l'adhérence»,* commente T. Vanassche.

«Simplification du traitement, réduction du risque d'erreurs et observance accrue sont à mes yeux les principaux avantages de la polypill», conclut B. Jandrain.

DENOMINATION DU MEDICAMENT. Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg gélules - Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg gélules - Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg gélules. Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalent à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 10 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg gélules. Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalent à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 5 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg gélules. Chaque gélule contient 100 mg d'acide acétylsalicylique, 20 mg d'atorvastatine (équivalent à 21,69 mg d'atorvastatine calcique trihydratée) et 2,5 mg de ramipril. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Gélule. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** Trinomia est indiqué pour la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires en traitement de substitution chez les patients adultes qui sont contrôlés de façon adéquate avec chacun des composants individuels administrés en association à doses thérapeutiques équivalentes. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Posologie. **Adultes.** Chez les patients contrôlés actuellement par des doses thérapeutiques équivalentes d'acide acétylsalicylique, d'atorvastatine et de ramipril, le relais direct par Trinomia gélules est possible. Le traitement doit être instauré sous surveillance médicale. Pour la prévention cardiovasculaire, la dose d'entretien cible de ramipril est de 10 mg une fois par jour. **Population pédiatrique.** Trinomia est contre-indiqué chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. **Populations particulières. Insuffisance rénale:** chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose quotidienne doit être déterminée en fonction de la clairance de la créatinine: si la clairance de la créatinine est ≥ 60 ml/min, la dose quotidienne maximale de ramipril est de 10 mg; si la clairance de la créatinine < 30 ml/min, la dose quotidienne maximale de ramipril est de 5 mg. Trinomia est contre-indiqué chez les patients sous hémodialyse et/ou présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). **Insuffisance hépatique:** Trinomia doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite. La fonction hépatique doit être contrôlée chez les patients qui développent des signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. Les patients présentant une élévation des taux de transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. En cas d'augmentation persistante des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), l'arrêt de Trinomia est recommandé. De plus, la dose quotidienne maximale de ramipril chez ces patients est de 2,5 mg et le traitement ne doit être initié que sous supervision médicale étroite. Trinomia est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou évolutive. **Sujets âgés.** Chez les patients très âgés et frères, le traitement doit être instauré avec prudence en raison du risque plus élevé d'effets indésirables. **Mode d'administration.** Voie orale. Trinomia doit être pris par voie orale, à raison d'une seule gélule par jour, de préférence après un repas. Trinomia doit être pris avec du liquide. La gélule doit être prise entière, sans être croquée ni écrasée. Elle ne doit pas être ouverte. Le système de fermeture garantit les propriétés pharmacologiques des substances actives. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par Trinomia. **CONTRE-INDICATIONS.** Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du Résumé de Caractéristiques du Produit, aux autres salicylés, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux autres IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ou à la tartrazine. Hypersensibilité au soja ou à l'arachide. Antécédents de crises d'asthme ou d'autres réactions allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux autres antalgiques/anti-inflammatoires non stéroïdiens. Antécédents ou présence active d'un ulcère gastro-duodénal récurrent et/ou d'une hémorragie gastro-intestinale, ou autres types de saignements, tels que des hémorragies vasculaires cérébrales. Hémophilie et autres troubles hémorragiques. Insuffisance rénale et hépatique sévère. Patients sous hémodialyse. Insuffisance cardiaque sévère. Traitement concomitant par le méthotrexate à une dose ≥ 15 mg par semaine. Association de Trinomia à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²). Polyposose nasale associée à l'asthme induite ou exacerbée par l'acide acétylsalicylique. Hépatopathie active ou élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale. Grossesse et allaitement, et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées. Traitement concomitant par le tipranavir ou le ritonavir en raison du risque de rhabdomyolyse. Traitement concomitant par la ciclosporine en raison du risque de rhabdomyolyse. Antécédents d'angioedème (héritaire, idiopathique ou antécédents d'angioedème survenu avec des IEC ou des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI)). Traitements extracorporels entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement. Sténose bilatérale sévère de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein unique. Le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypotendus ou présentant des états hémodynamiques instables. Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Il existe un risque de syndrome de Reye chez les enfants de moins de 16 ans présentant un syndrome fébrile, une grippe ou une varicelle. **EFFETS INDESIRABLES.** Résumé du profil de sécurité. Trinomia ne doit être utilisée que comme un traitement de substitution chez les patients suffisamment contrôlés avec les monocomposants administrés concomitamment à des doses thérapeutiques équivalentes. Les effets indésirables les plus fréquents associés au traitement par l'aspirine sont les troubles gastro-intestinaux. Les ulcérations et hémorragies sont rares (moins de 1 cas pour 100). La perforation du tractus gastro-intestinal est très rare (moins de 1 cas pour 10000). Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des selles noires ou du sang dans votre vomit (signes d'hémorragie gastrique sévère). Les effets indésirables connus avec le traitement par ramipril comprennent une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypotension. Les effets indésirables peu fréquents (moins de 1 cas pour 100) associés au traitement par ramipril incluent l'œdème de Quincke, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique. Une neutropénie et une agranulocytose surviennent rarement (moins de 1 cas pour 1000). L'apparition de myalgies (douleurs musculaires, spasmes musculaires, gonflement des articulations) est un effet indésirable fréquent du traitement par les statines. La myopathie et la rhabdomyolyse sont rares (moins de 1 cas pour 1000). La surveillance de la CK doit être envisagée dans le cadre de l'évaluation des patients présentant des taux de CK significativement élevés au départ (> 5 fois la LSN). Dans la base de données des études cliniques contrôlées versus placebo de l'atorvastatine menées chez 16066 patients (8755 patients traités par l'atorvastatine versus 7311 patients ayant reçu le placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients recevant l'atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables versus 4,0 % des patients recevant le placebo. Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, des élévations des transaminases sériques ont été rapportées chez des patients recevant l'atorvastatine. En général, ces modifications ont été légères et transitoires et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Des élévations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) des transaminases sériques sont survenues chez 0,8 % des patients traités par l'atorvastatine. Ces élévations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Des taux sériques de créatine kinase (CK) supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportés chez 2,5 % des patients traités par l'atorvastatine, soit une incidence similaire à celle observée dans les études cliniques d'autres d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Des taux supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale ont été observés chez 0,4 % des patients traités par l'atorvastatine. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines: dysfonction sexuelle; dépression; sa; exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours; diabète; la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). Effets indésirables: Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique.** Eosinophilie: Ramipril: Peu fréquent. Diminution du taux de leucocytes (incluant neutropénie ou agranulocytose), diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux de plaquettes (thrombopénie): Ramipril: Rare. Des hémorragies sévères pouvant dans certains cas engager le pronostic vital, par exemple des hémorragies cérébrales, ont été rapportées, en particulier chez les patients présentant une hypertension non équilibrée et/ou recevant un traitement anticoagulant concomitant: AAS: Rare. Des saignements, par exemple épistaxis, gingivorragie, saignements cutanés ou saignements de l'appareil génito-urinaire sont observés, avec un allongement éventuel du temps de coagulation. Cet effet peut durer 4 à 8 jours après l'ingestion: AAS: Rare. Thrombocytopenie: Atorvastatine: Rare. Insuffisance médullaire, pancytopenie, anémie hémolytique: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections gastro-intestinales.** Symptômes gastro-intestinaux tels que pyrosis, nausées, vomissements, douleurs gastriques et diarrhée: AAS: Très fréquent. Saignements digestifs mineurs (micro-saignements): AAS: Très fréquent. Dyspepsie, nausées, diarrhée: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Vomissements: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Troubles digestifs, gêne abdominale: Ramipril: Fréquent. Inflammation gastro-intestinale: Ramipril: Fréquent - AAS: Peu fréquent. Constipation: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Flatulence: Atorvastatine: Fréquent. Ulcères gastro-duodénaux: AAS: Peu fréquent. Saignements digestifs: AAS: Peu fréquent. Anémie ferriprive due aux saignements digestifs occultes en cas d'utilisation au long cours: AAS: Peu fréquent. Douleur abdominale supérieure et inférieure, éructation, pancréatite: Atorvastatine: Peu fréquent. Pancréatite (des cas d'issue fatale ont été rapportés très exceptionnellement avec les IEC), augmentation des enzymes pancréatiques, angioedème du grêle, douleurs abdominales hautes avec gastrite, constipation, sécheresse buccale: Ramipril: Peu fréquent. Glossite: Ramipril: Rare. Perforation d'un ulcère gastro-duodénal. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez des selles noires ou des vomissements sanglants (signes d'hémorragie digestive grave): AAS: Très rare. Stomatite aphteuse: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Bronchospasme paroxystique, dyspnée sévère, rhinite, congestion nasale: AAS: Fréquent. Douleur laryngopharyngée, épistaxis: Atorvastatine: Fréquent. Toux irritative non productive, bronchite, sinusite, dyspnée: Ramipril: Fréquent. Bronchospasme incluant aggravation de l'asthme, congestion nasale: Ramipril: Peu fréquent. Infections et infestations. Rhinopharyngite: Atorvastatine: Fréquent. **Affections du système nerveux.** Céphalées: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Sensations vertigineuses: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Vertige, agueusie: Ramipril: Peu fréquent. Paresthésie, dysgueusie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Hypoesthésie, amnésie: Atorvastatine: Peu fréquent. Neuropathie périphérique: Atorvastatine: Rare. Tremblements, trouble de l'équilibre: Ramipril: Rare. Ischémie cérébrale incluant accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, diminution des capacités psychomotrices, sensations de brûlure, parosmie: Ramipril: Fréquence indéterminée. Céphalées, sensations vertigineuses, perte d'audition ou acouphènes, confusion mentale: AAS: Sans objet (peuvent être des symptômes de surdosage). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Éruption cutanée, en particulier maculo-papuleuse: Ramipril: Fréquent. Réactions cutanées: AAS: Peu fréquent. Urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie: Atorvastatine: Peu fréquent. Angioedème; très exceptionnellement, l'obstruction des voies aériennes due à l'angioedème peut être d'issue fatale; prurit, hyperhidrose: Ramipril: Peu fréquent. Angioedème, dermatite bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique: Atorvastatine: Rare. Dermatitis exfoliatrice, urticaire, onycholyse: Ramipril: Rare. Réaction de photosensibilité: Ramipril: Très rare. Érythème polymorphe: Ramipril: Fréquence indéterminée - AAS: Très rare. Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson: Ramipril: Fréquence indéterminée. Pemphigus, aggravation du psoriasis, dermatite psoriasiforme, exanthème ou éanthème pemphigoïde ou lichénoïde, alopecie: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections du système immunitaire.** Réactions allergiques: Atorvastatine: Fréquent. Réactions d'hypersensibilité cutanées, digestives, gastro-intestinales et cardiovasculaires, en particulier chez les patients asthmatiques (avec éventuellement les symptômes suivants: diminution de la pression artérielle, dyspnée, rhinite, congestion nasale, choc anaphylactique, œdème de Quincke): AAS: Rare. Anaphylaxie: Atorvastatine: Très rare. Réactions anaphylactiques ou anaphylactoides, augmentation des anticorps antinucléaires: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections hépatobiliaires.** Hépatite: Atorvastatine: Peu fréquent. Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée: Ramipril: Peu fréquent. Cholestase: Atorvastatine: Rare. Ictère cholestatique, atteinte hépatocellulaire: Ramipril: Rare. Insuffisance hépatique: Atorvastatine: Très rare. Élévations des enzymes hépatiques aux tests sanguins: AAS: Très rare. Insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestatique ou cytotylique (très exceptionnellement d'issue fatale): Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections du rein et des voies urinaires.** Diminution de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, polyurie, aggravation d'une protéinurie préexistante, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la créatininémie: Ramipril: Peu fréquent. Insuffisance rénale: AAS: Très rare. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Hyperglycémie: Atorvastatine: Fréquent. Augmentation de la kaliémie: Ramipril: Fréquent. Hypoglycémie: Atorvastatine: Peu fréquent - AAS: Très rare. Prise de poids: Atorvastatine: Peu fréquent. Anoréxie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Diminution de l'appétit: Ramipril: Peu fréquent. A faibles doses, l'acide acétylsalicylique diminue l'élimination de l'acide urique, ce qui peut provoquer des crises de goutte chez les patients prédisposés: AAS: Très rare. Diminution de la natrémie: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques.** Cauchemars, insomnie: Atorvastatine: Peu fréquent. Humeur déprimée, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil incluant somnolence: Ramipril: Peu fréquent. État confusionnel: Ramipril: Rare. Troubles de l'attention: Ramipril: Fréquence indéterminée. **Affections oculaires.** Vision floue: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Troubles visuels: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Rare. Conjonctivite: Ramipril: Rare. **Affections de l'oreille et du labyrinthe.** Acouphènes: Ramipril: Rare - Atorvastatine: Peu fréquent. Diminution de l'audition: Ramipril: Rare. Perte de l'audition: Atorvastatine: Très rare. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Myalgie, spasmes musculaires: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Douleurs dans les extrémités, gonflement articulaire, dorsalgies: Atorvastatine: Fréquent. Arthralgie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Fréquent. Cervicalgies, fatigue musculaire: Atorvastatine: Peu fréquent. Myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée par une rupture du tendon: Atorvastatine: Rare. Myopathie nécrosante à médiation auto-immune: Atorvastatine: Fréquence indéterminée. **Affections des organes de reproduction et du sein.** Dysfonction érectile transitoire, diminution de la libido: Ramipril: Peu fréquent. Gynécostomie: Ramipril: Fréquence indéterminée - Atorvastatine: Très rare. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Douleur thoracique, fatigue: Ramipril: Fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Pyrexie: Ramipril: Peu fréquent - Atorvastatine: Peu fréquent. Malaise, œdème périphérique: Atorvastatine: Peu fréquent. Asthénie: Ramipril: Rare - Atorvastatine: Peu fréquent. **Investigations.** Anomalies du bilan hépatique, augmentation du taux sanguin de créatine kinase: Atorvastatine: Fréquent. Leucocyturie: Atorvastatine: Peu fréquent. **Affections cardiaques.** Ischémie myocardique incluant angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmies, palpitations, œdème périphérique: Ramipril: Peu fréquent. **Affections vasculaires.** Hypotension, hypotension orthostatique, syncope: Ramipril: Fréquent. Bouffées vasomotrices: Ramipril: Peu fréquent. Sténose vasculaire, hypoperfusion, vascularite: Ramipril: Rare. Syndrome de Raynaud: Ramipril: Fréquence indéterminée. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le site internet: www.afmps.be ou e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Ferrer Internacional, S.A. - Gran Via Carlos III, 94 - 08208 Barcelone - Espagne. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** BE469555 - BE469546 - BE469637. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** Date d'approbation: 12/2016. Sur prescription médicale.

		PP
TRINOMIA 100mg/20mg/2,5mg x 28 gélules	B	€ 15,20
TRINOMIA 100mg/20mg/2,5mg x 98 gélules	B	€ 33,02
TRINOMIA 100mg/20mg/5mg x 28 gélules	B	€ 17,12
TRINOMIA 100mg/20mg/5mg x 98 gélules	B	€ 37,78
TRINOMIA 100mg/20mg/10mg x 28 gélules	B	€ 21,09
TRINOMIA 100mg/20mg/10mg x 98 gélules	B	€ 47,62

PSEUDOPOLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE



UNE MALADIE QUE L'ON CONNAÎT SI BIEN... ET POURTANT!

Dr Dominique-Jean Boulliez

Si l'on se base sur les critères de classification de la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR), on retrouve 20 à 30% d'erreurs diagnostiques qui nécessitent une reclassification après 1 an de suivi. Le bilan initial se base sur un tronc commun et des tests variables selon les circonstances, tandis que la place de l'imagerie évolue constamment. À ce jour, un seul traitement est validé, à savoir la corticothérapie. Mais celle-ci ne permet qu'à un peu plus de la moitié des patients d'obtenir une rémission complète (1). Une situation appelée à s'améliorer selon le Pr Valérie Devauchelle Pensec (Brest).

Pr Valérie Devauchelle Pensec



Il vaut mieux un sous- qu'un surdiagnostic, signale d'entrée Valérie Devauchelle Pensec. De plus, le diagnostic demande souvent à être confirmé au cours du suivi, notamment pour faire la différence entre une PPR syndrome et une PPR maladie (2).»

Les diagnostics différentiels les plus fréquents sont les rhumatismes inflammatoires chroniques microcristallins (chondrocalcinose) ou idiopathiques comme l'arthrite

rhumatoïde, les spondylarthropathies, le RS3PE (*Remitting Symmetrical Seronegative Synovitis with Pitting Edema* ou synovite symétrique séronégative résolutive avec œdèmes prenant le godet) ou la LOPS (*Late Onset Peripheral Spondyloarthritis*). Plus rarement, et en présence de signes d'accompagnement, on pourra évoquer une polymyosite, une connectivite ou une néoplasie. En l'absence de signes inflammatoires, il faudra penser à une pathologie mécanique, voire à une maladie de Parkinson ou à une dysthyroïdie. Enfin, certains médicaments comme l'ipilimumab ou les statines sont parfois responsables de douleurs qui font errer le diagnostic (3).

Le risque de néoplasie sous-jacente est une crainte récurrente devant cette pathologie. Cependant, une méta-analyse récente a montré que le sur-risque de 14% était lié essentiellement à une étude (4). «*Il faut donc y penser, mais ce n'est pas le diagnostic différentiel le plus fréquent*», poursuit-elle. Quoi qu'il en soit, l'*European League Against Rheumatism (EULAR)* et l'*American College of Rheumatology (ACR)* ont récemment proposé des critères diagnostiques simples (**Tableau 1**) (5).

QUEL BILAN?

Une approche spécifique et peu invasive permet de diagnostiquer la PPR. L'examen clinique permet d'exclure les pathologies citées plus haut. Les examens à réaliser systématiquement sont résumés dans le **tableau 2** (6). Il faudra également évaluer les comorbidités – glaucome, HTA, diabète, dyslipidémie, ostéoporose, cataracte, comédications (AINS) – et les facteurs de risque d'effets indésirables sous corticostéroïdes (sexe féminin, VS > 40mm/h, arthrites périphériques).

Tableau 1:

Critères de la PPR en cas de douleur des deux épaules chez un patient de > 50 ans avec VS ou CRP élevée (5).

Critères	Sans échographie	Avec échographie
	Points (0 à 6). Si > 4/6, Se = 68% et Sp = 78%	Points (0 à 8). Si > 5/8, Se = 66% et Sp = 87%
Dérouillage matinal > 45 minutes	2	2
Hanches douloureuses ou limitées	1	1
Absence de FR ou ACPA	2	2
Absence d'autres douleurs articulaires	1	1
Échographie: 1 épaule et 1 hanche		1
Échographie: 2 épaules		1

Tableau 2:

Bilan initial minimal à réaliser en soins primaires.

Biologie
- Hémogramme, VS ou plutôt CRP
- Ionogramme, urée, créatinine
- Bilan hépatique
- Bandelette urinaire
- Facteur rhumatoïde, anti-CCP/ACPA
- En fonction des signes cliniques: CPK, TSH, électrophorèse des protéines et anticorps antinucléaires
Imagerie
- Radio du thorax
- Radio des épaules de face, en rotation interne et externe
- Radio du bassin de face
- À discuter: échographie

Une fois cette mise au point réalisée, il faudra se poser la question du recours à un rhumatologue, ce que les recommandations EULAR (6) préconisent en cas de présentation atypique (arthrites périphériques, signes systémiques, inflammation biologique peu marquée, âge < 60 ans), de rechute ou de risque de rechute, d'absence de réponse aux corticoïdes ou de corticothérapie prolongée.

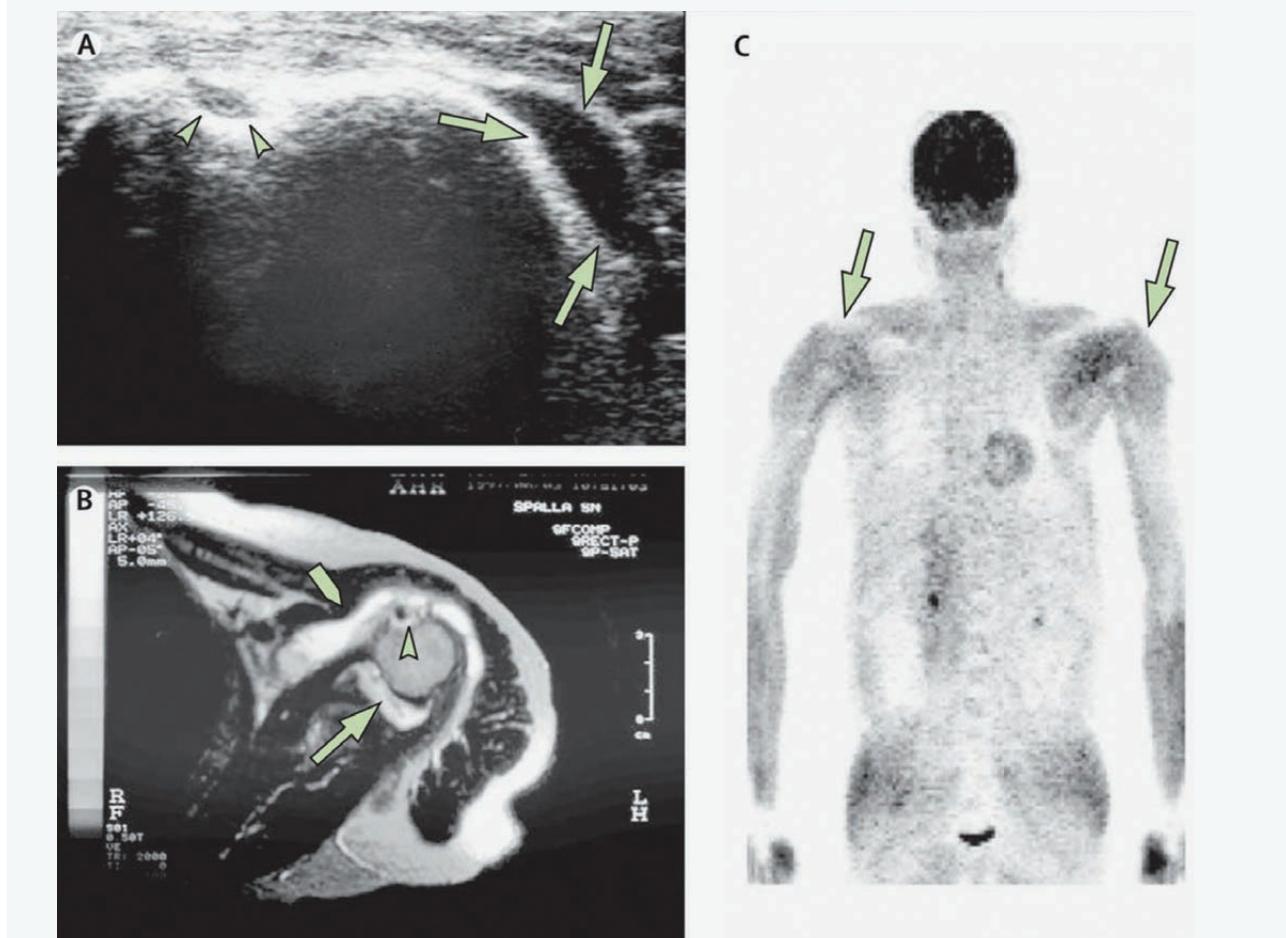
QUELLE IMAGERIE?

Que peut-on attendre de l'échographie dans la PPR?

La sémiologie échographique est proche de celle de l'arthrite rhumatoïde mais l'épaississement synovial est moindre et l'aspect apparaît moins vascularisé en mode Doppler. Les critères qui datent de 2012 passent par une inflammation intra-articulaire (téno-synovite du long biceps, épanchement et synovite gléno-humérale, épanchement et synovite coxo-fémorale) et extra-/périarticulaire (bursite sous-acromio-deltoïdienne ou BSAD, bursite

Figure 1:

Échographie, IRM et PET-scan de la ceinture scapulaire.



trochantérienne) (7). La sensibilité de l'échographie atteint 80% et sa spécificité est de 68% en cas de BSAD unilatérale. Lorsqu'elle est bilatérale, les chiffres s'inversent: respectivement 66% et 89%. La sensibilité augmente cependant en cas de symptômes au niveau des hanches, de pathologie de la coiffe des rotateurs et chez les sujets de > 50 ans.

Faut-il une IRM ou un PET-scan?

L'IRM montre globalement les mêmes lésions que l'échographie, mais de manière beaucoup plus sensible (**Figures 1 et 2**) (8), surtout si elle permet d'évaluer les autres sites. Le PET-scan permet de son côté de détecter plus aisément les bursites interépineuses (9).

QUELLE PRISE EN CHARGE?

Mieux qu'un long discours, la figure 3 reprend l'algorithme de prise en charge recommandé par l'EULAR (**Figure 3**) (6).

De nouvelles options thérapeutiques

Le tocilizumab, qui bloque l'interleukine-6, a été testé avec succès, y compris en première intention à la dose de 8mg/kg dans des PPR récentes (12). Ce bénéfice s'obtient également dans les PPR réfractaires (13).

Les AINS ne sont pas recommandés, sauf s'il existe une autre pathologie. Quant aux glucocorticoïdes, ils ne devraient être administrés que pour une durée la plus courte possible et à la plus faible dose efficace individuelle, soit 12,5-25mg/jour d'équivalent prednisone à l'instauration. De plus fortes doses peuvent être envisagées s'il existe un risque élevé de rechute ou un risque faible d'effets indésirables. Des doses < 7,5mg/j ou > 30mg/j ne sont pas

Figure 2:

Échographie, IRM et PET-scan de la ceinture pelvienne.

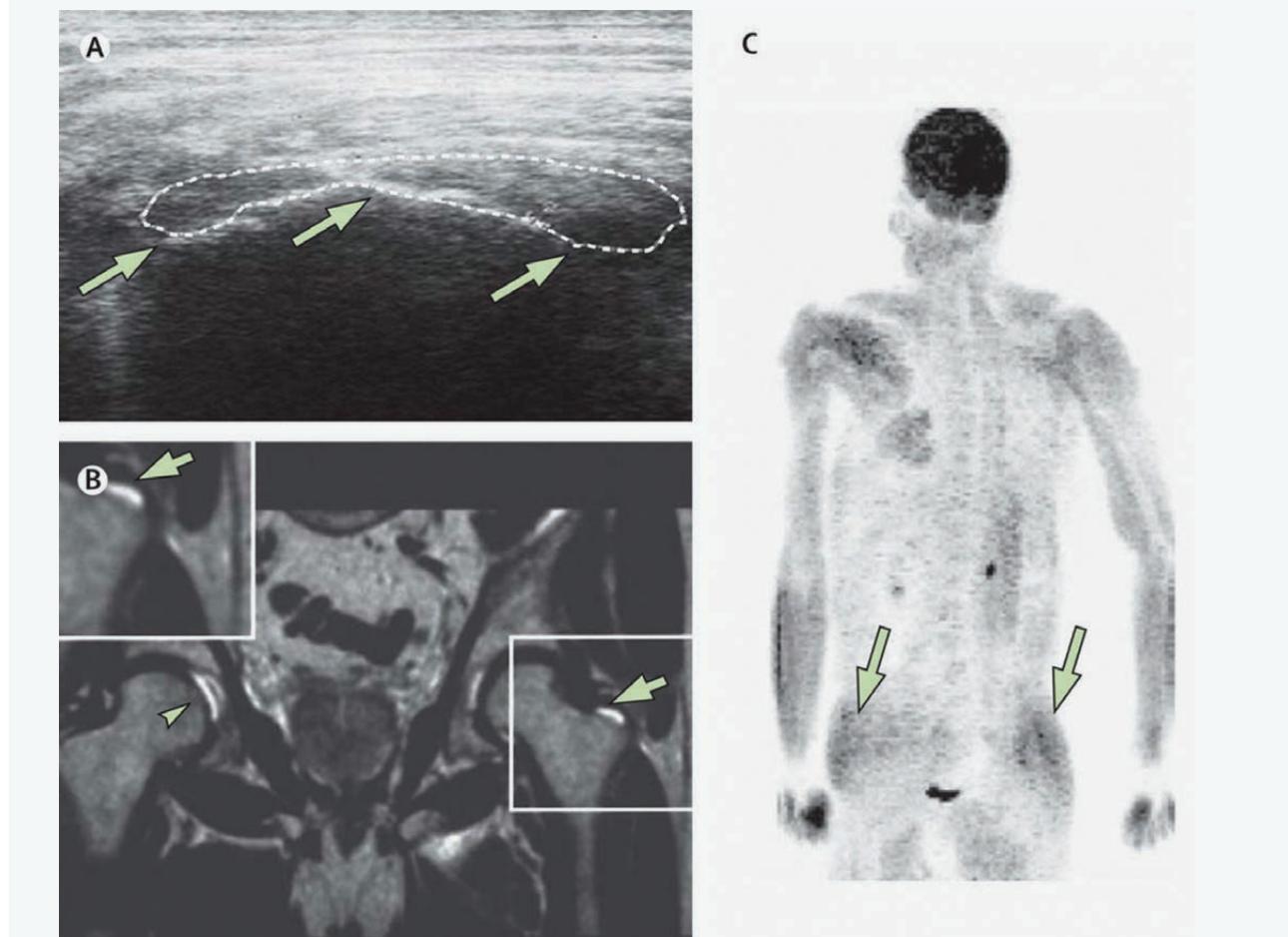
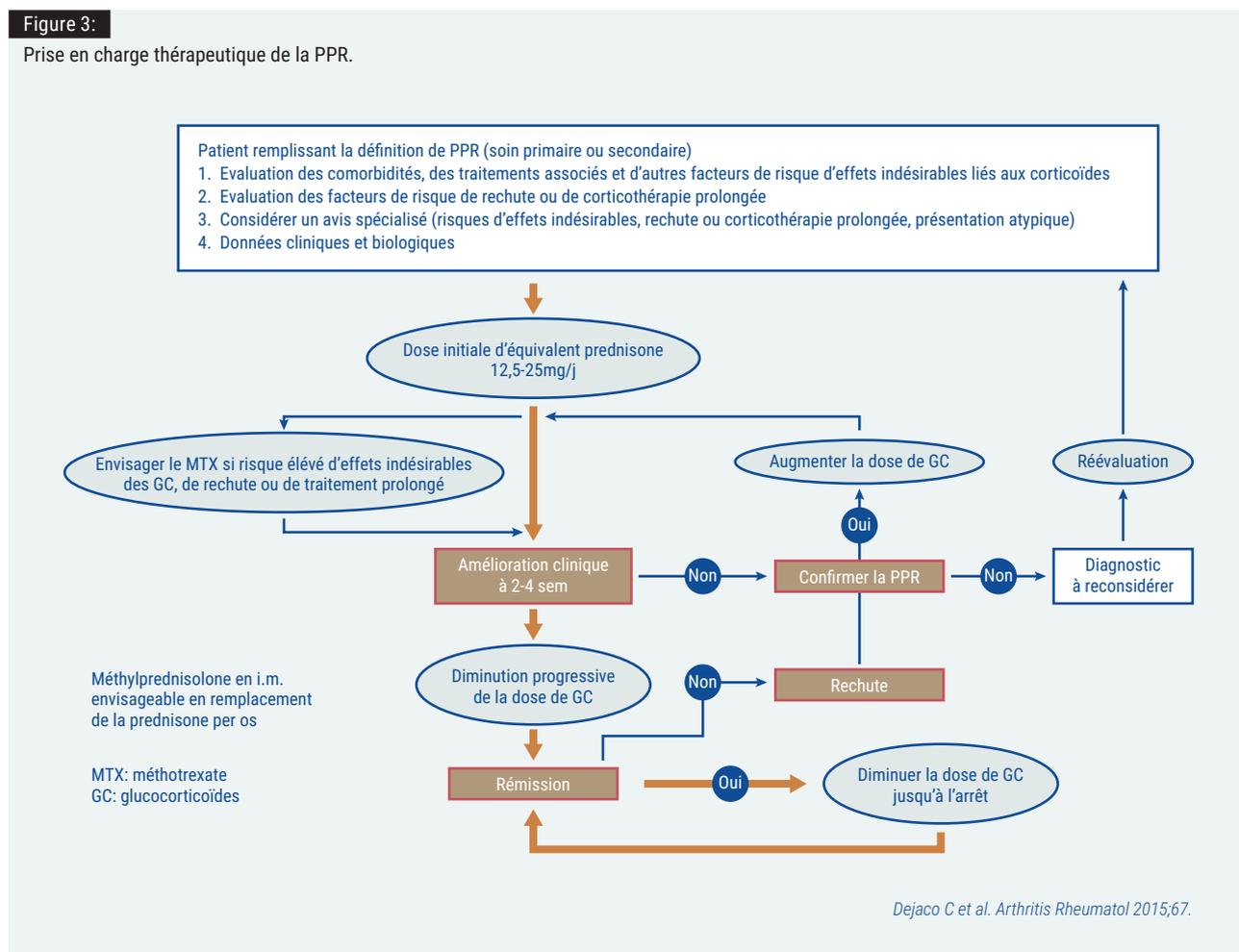


Figure 3:

Prise en charge thérapeutique de la PPR.



recommandées. La décroissance sera individuelle, de manière à obtenir une dose *per os* de 10mg/j d'équivalent prednisone en 4-8 semaines. En cas de rechute, il faudra augmenter à la dose précédente et refaire une nouvelle décroissance en 4-8 semaines jusqu'à la dose de rechute.

Lors de la rémission, les doses seront diminuées de 1mg toutes les 4 semaines (ou 1,25mg si le glucocorticoïde est administré en jours alternés 10/7,5mg) tant que la rémission est obtenue. La forme IM peut parfois se discuter. La mesure de l'activité de la maladie se basera sur le DAS-PPR, qui évalue:

- le déverrouillage matinal (en minutes);
- la capacité à élever les membres supérieurs ($0 > 90^\circ$; $1 = 90^\circ$; $2 < 90^\circ$; $3 = 0^\circ$);
- l'évaluation de la maladie par le médecin (EVAm);
- la sévérité de la douleur en échelle visuelle (EVAp);
- le taux de CRP (en mg/dl).

Ce DAS-PPR est alors la somme de la CRP (mg/dl) + EVAm (0-10) + EVAp (0-10) + dérouillage (minutes x 0,1) + élévation du membre supérieur (0-3). La rémission est établie lorsque le score total est $< 1,5$, tandis que l'activité

de la maladie est considérée comme faible si le score est compris entre 1,5 et 10, modérée entre 10 et 15 et sévère au-delà de 15 (10).

Enfin, il ne faudra pas oublier de rechercher la présence d'une maladie de Horton, un thème qui mérite un article à lui seul, mais qui ne doit pas faire oublier qu'il peut y avoir en parallèle une artérite des gros vaisseaux (11). Cette recherche ne doit se faire qu'en cas d'orientation par la symptomatologie (15% des cas) car le traitement est identique à celui de la PPR en l'absence de symptômes. ■

Références

1. Hutchings A, et al. Arthritis Rheum 2007;57(5):803-9.
2. De Bandt M. Joint Bone Spine 2014;81(3):203-8.
3. Pego-Reigosa J, et al. Arthritis Rheum 2005;53(6):931-8.
4. Ungprasert P, et al. Semin Arthritis Rheum 2014;44(3):366-70.
5. Dasgupta B, et al. Arthritis Rheum 2012;64(4):943-54.
6. Dejaco C, et al. Arthritis Rheumatol 2015;67(10):2569-80.
7. Mackie S, et al. RMD Open 2015;1(1):e000100.
8. Salvarani C, et al. Lancet 2008;372(9634):234-45.
9. Yamashita H, et al. Mod Rheumatol 2012;22(5):705-11.
10. Leeb B, Bird H. Ann Rheum Dis 2004;63(10):1279-83.
11. Buttgerit F, et al. JAMA 2016;315(22):2442-58.
12. Devauchelle-Pensec V, et al. Ann Rheum Dis 2016;75(8):1506-10.
13. Toussirot E, et al. RMD Open 2016;2(2):e000305.

Solu Medrol®

methylprednisolone
sodium succinate

Control inflammation¹ when you need it most

Prix public au 1/8/2017		
SOLU-MEDROL® (méthylprednisolone)		
500 mg poudre + 1 x 7,8 ml solv.	B	38,80 €
1000 mg poudre + 1 x 15,6 ml solv.	B	60,65 €
S.A.B. 1 x 40 mg poudre + 1 x 1 ml solv.	B	9,14 €
S.A.B. 3 x 40 mg poudre + 3 x 1 ml solv.	B	16,46 €
S.A.B. 1 x 125 mg poudre + 1 x 2 ml solv.	B	15,64 €
Act-O-Vial 40 mg x 1 ml	B	9,14 €
Act-O-Vial 40 mg x 1 ml x 3	B	16,46 €
Act-O-Vial 125 mg x 2 ml	B	15,64 €



Solu-Medrol®

Solu-Medrol® S.A.B.
Sine Alcohol Benzyllicus

Solu-Medrol® A.O.V.
Act-O-Vial



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Solu-Medrol 40 mg, 125 mg, 250 mg Solution injectable. Solu-Medrol 500 mg, 1000 mg, 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable. Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable. (méthylprednisolone). **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** La substance active de Solu-Medrol est la méthylprednisolone. Elle est présente sous forme de succinate sodique de méthylprednisolone. **Solution injectable:** système Act-O-Vial: Solu-Medrol 40 mg, resp. 125 mg, 250 mg Solution injectable: chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 40 mg, resp. 125 mg, 250 mg de méthylprednisolone. **Poudre et solvant pour solution injectable:** Solu-Medrol 500 mg, resp. 1000 mg, 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable: chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 500 mg, resp. 1000 mg, 2000 mg de méthylprednisolone. **Poudre et solvant pour solution injectable (sans alcool benzyllicus):** Solu-Medrol S.A.B. 40 mg, resp. 125 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable: chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 40 mg, resp. 125 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg de méthylprednisolone. **Excipients à effet notoire:** Les solutions reconstituées de Solu-Medrol, contiennent 9 mg d'alcool benzyllicus par ml, à l'exception des solutions reconstituées de Solu-Medrol S.A.B (sans alcool benzyllicus). Les solutions reconstituées de Solu-Medrol 40 mg Solution injectable et Solu-Medrol S.A.B. 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable contiennent 25 mg de lactose par ml. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Chaque conditionnement contient une poudre stérile pour injection et une solution stérile. Administration intraveineuse et intramusculaire. **DONNÉES CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** Les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement purement symptomatique, sauf dans certains troubles endocriniens, où ils sont administrés comme traitement de substitution. **Traitement anti-inflammatoire:** Affections rhumatismales: Comme adjuvant pour une utilisation brève (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de: Ostéo-arthrite post-traumatique, Synovite dans l'ostéo-arthrite, Arthrite rhumatoïde, y compris l'arthrite rhumatoïde juvénile (dans certains cas, un traitement d'entretien à faible dose peut s'avérer nécessaire), Bursite aiguë et subaiguë, Epicondylite, Ténosynovite aspécifique aiguë, Arthrite goutteuse aiguë, Arthrite psoriasique, Spondylarthrite ankylosante. **Collagénoses (maladies des complexes immuns):** Au cours d'une exacerbation ou comme traitement d'entretien dans certains cas de: Lupus érythémateux systémique (et néphrite auto-immune), Cardite rhumatismale aiguë, Dermatomyosite systémique (polymyosite), Polyarthrite noueuse, Syndrome de Goodpasture. **Affections dermatologiques:** Pemphigus, Erythème multiforme grave (syndrome de Stevens-Johnson), Dermate exfoliative, Dermate herpétiforme bulleuse, Psoriasis grave, Mycosis fongicide, Urticaire. **Affections allergiques:** Contrôle d'états allergiques graves ou invalidants ne pas réagissant aux traitements conventionnels adéquats, en cas de: Asthme bronchique, Dermate de contact, Dermate atopique, Maladie sérique, Rhinite allergique saisonnière ou chronique, Allergie médicamenteuse, Urticaire après transfusion, Œdème aigu non-infecté de la glotte (adrénaline est le médicament de premier choix). **Affections oculaires:** Affections oculaires graves, aiguës et chroniques de nature allergique et inflammatoire, telles que: Herpès zoster ophtalmique, Iritis, iridocyclite, Chorioréinite, Uvéite postérieure diffuse et choroidite, Névrite optique, Ophtalmie sympathique. **Troubles gastro-intestinaux:** Pour aider le patient à surmonter un épisode critique, en cas de: Colite ulcéreuse (traitement systémique), Entérite régionale (traitement systémique). **Affections respiratoires:** Sarcidose pulmonaire, Bénélyse, Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée, en association avec l'administration simultanée de médicaments antituberculeux adéquats. Syndrome de Loeffler ne répondant pas à d'autres traitements, Pneumonie d'aspiration. **Etats cadémateux:** Pour induire une diurèse ou une rémission de la protéinurie en cas de syndrome néphrotique, sans urémie, de type idiopathique ou consécutif au lupus érythémateux. **Traitement immunosuppresseur:** Transplantation d'organes. **Traitement d'affections hématologiques et oncologiques:** Affections hématologiques: Anémie hémolytique acquise (auto-immune), Purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'adulte (exclusivement en intraveineux; l'administration intramusculaire est contre-indiquée), Thrombocytopénie secondaire chez l'adulte, Erythroblastopénie (RBC anemia), Anémie hypoplasique congénitale (érythroïde). **Affections oncologiques:** Pour le traitement palliatif de: Leucémies et lymphomes chez les adultes, Leucémies aiguës chez les enfants. **Divers:** **Système nerveux:** Œdème cérébral dû à une tumeur primaire ou métastatique et/ou liée à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie, Exacerbations aiguës de la sclérose en plaques, Traumatisme aigu de la moelle épinière. Le traitement doit commencer moins de huit heures après le traumatisme. Méningite tuberculeuse avec blocage sous-archoïdien menaçant ou existant, en combinaison avec une chimiothérapie antituberculeuse adéquate. Trichinose avec implication neurologique ou myocardique. Prévention de nausées et de vomissements à la suite d'un traitement chimiothérapeutique du cancer. **Troubles endocriniens:** Insuffisance corticosurrénale primaire ou secondaire. Insuffisance corticosurrénale aiguë: Pour ces indications, on donnera la préférence à l'hydrocortisone ou la cortisone. On pourra dans certains cas recourir aux analogues de synthèse à condition de les associer à un minéralocorticoïde. Traitement des états de choc: choc consécutif à une insuffisance corticosurrénale ou choc qui ne répond pas à un traitement conventionnel, en cas d'insuffisance corticosurrénale avérée ou suspectée (en général, l'hydrocortisone est le produit de choix. Si des effets minéralocorticoïdes sont indésirables, on peut accorder la préférence à la méthylprednisolone). Avant des interventions chirurgicales et en cas de maladie grave ou de traumatisme, chez des patients atteints d'insuffisance corticosurrénale connue ou en cas de réserve corticosurrénale douteuse. Hyperplasie surrénale congénitale. Thyroïde non purulente. Hypercalcémie associée au cancer. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: Voir tableau ci-dessous pour les posologies recommandées. **Tableau 1:** Posologies recommandées pour le succinate sodique de méthylprednisolone: Comme adjuvant dans les états critiques: La dose conseillée s'élève à 30 mg/kg, administrée en intraveineux pendant une période d'au moins 30 minutes. En milieu hospitalier cette dose peut être répétée toutes 4 à 6 heures pendant 48 heures selon la nécessité clinique. **PULSE-THERAPY** en cas d'exacerbation très sévère et/ou d'échec de la thérapeutique conventionnelle utilisant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sels d'or et la pénicillamine: Les posologies suggérées sont: Arthrite rhumatoïde: 1 g intraveineux par jour pendant 1, 2, 3 ou 4 jours, ou 1 g intraveineux par mois pendant 6 mois. Etant donné que les corticoïdes administrés à doses élevées peuvent entraîner une arythmie, ce traitement ne sera entrepris qu'en milieu hospitalier, équipé d'un électrocardiographe et défibrillateur. Ce traitement doit être administré pendant une période d'au moins 30 minutes et peut être répété si une amélioration ne se manifeste pas après une semaine de traitement ou si la condition du patient le nécessite. **Prévention des nausées et vomissements à la suite d'une chimiothérapie du cancer:** Les posologies suggérées sont: Chimiothérapie à effet émétique faible à modéré: 250 mg intraveineux en au moins 5 minutes une heure avant, au début et à la fin de la chimiothérapie. Une phénothiazine chlorée peut être ajoutée à la première dose pour augmenter l'effet. Chimiothérapie à effet émétique sévère: 250 mg intraveineux en au moins 5 minutes avec une dose adéquate de métoclopramide ou de butyrophénone une heure avant la chimiothérapie et 250 mg en intraveineux au début et à la fin de la chimiothérapie. **Traumatisme aigu de la moelle épinière: Le traitement doit démarrer dans les huit heures après le traumatisme.** Pour les patients chez lesquels le traitement est initié dans les 3 heures suivant le traumatisme: commencer par une injection en bolus par voie intraveineuse de 30 mg de méthylprednisolone par kilo de poids corporel pendant une période de 15 minutes sous surveillance médicale permanente. Après une pause de 45 minutes, commencer par une injection en bolus par voie intraveineuse de 30 mg de méthylprednisolone par kilo de poids corporel pendant une période de 15 minutes sous surveillance médicale permanente. Après une pause de 45 minutes, l'administration en bolus, une perfusion continue de 5,4 mg/kg par heure sera administrée pendant 47 heures. Pour la pompe d'injection, il est préférable de choisir un site d'injection différent de l'injection en bolus. Cette vitesse d'administration de l'injection en bolus ne peut être appliquée que pour cette indication, sous monitoring électrocardiographique et avec un défibrillateur à portée de main. L'administration d'une dose élevée de méthylprednisolone en bolus par voie intraveineuse (doses de plus de 500 mg en moins de 10 minutes) peut provoquer des perturbations du rythme cardiaque, un collapsus circulatoire et un arrêt cardiaque. **Dans les autres indications** la dose de départ variera de 10 à 500 mg selon l'état clinique. Pour le traitement de courte durée d'états graves et aigus, comme l'asthme bronchique, la maladie sérique, l'urticaire après transfusion et les exacerbations aiguës de la sclérose en plaques, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les doses de départ jusqu'à 250 mg compris doivent être administrées en intraveineux pendant au moins 5 minutes. Les doses supérieures à 250 mg doivent être étalées sur 30 minutes au moins. Les doses ultérieures peuvent être administrées en intraveineuse ou en intramusculaire à des intervalles déterminés en fonction de la réaction et de l'état clinique du patient. La corticothérapie est un adjuvant, et non un substitut au traitement conventionnel. Après l'administration pendant plusieurs jours, la dose doit être diminuée ou le traitement doit être progressivement interrompu. Si l'on observe lors d'une affection chronique une rémission spontanée, le traitement doit être interrompu. Pendant des traitements de longue durée, il est conseillé d'effectuer régulièrement des radiographies thoraciques et des tests de laboratoire courants tels que l'analyse d'urine, la glycémie deux heures après le repas, la tension artérielle et le poids corporel. Chez les patients qui ont souffert d'un ulcère gastrique ou d'une dyspepsie grave, la radiographie du tractus gastro-intestinal supérieur est souhaitable. La surveillance médicale s'impose également en cas d'arrêt d'un traitement chronique. Pour l'administration par injection intraveineuse ou intramusculaire, la solution doit être préparée suivant les instructions. **Population pédiatrique:** Chez les nourrissons et les enfants, la dose peut être diminuée mais il vaut mieux baser la posologie sur la gravité de l'état du patient et sa réponse au traitement que sur son âge et son poids corporel. La dose ne sera pas inférieure à 0,5 mg/kg par 24 heures. **Mode d'administration:** La solution de succinate sodique de méthylprednisolone peut être administrée par injection intraveineuse ou intramusculaire ou par perfusion intraveineuse. L'injection intraveineuse est préférable pour l'instauration d'un traitement dans les cas d'urgence. **Contre-indications:** Mycoses systémiques. Hypersensibilité à la méthylprednisolone ou à l'un des excipients. Les présentations de succinate sodique de méthylprednisolone de 40 mg comprennent du lactose monohydraté issu du lait de vache. En conséquence, ces présentations sont contre-indiquées chez les patients ayant une hypersensibilité au lait de vache et à ses composants ou à d'autres produits laitiers susceptibles de contenir des traces d'ingrédients laitiers. **CONTRE-INDICATIONS RELATIVES:** Groupes à risque particuliers: Les patients qui appartiennent aux groupes à risque suivants doivent être traités sous surveillance médicale rigoureuse et pendant une période aussi courte que possible: les enfants, les diabétiques, les patients hypertendus, et ceux qui présentent des antécédents psychiatriques, certains états infectieux tels que la tuberculose ou certaines affections virales telles que l'herpès et le zona avec des symptômes oculaires. **Effets indésirables:** Des effets indésirables généraux peuvent être observés. Ils surviennent rarement lors d'un traitement de très courte durée, mais doivent néanmoins être détectés soigneusement, un aspect d'aiguës inhérent à toute corticothérapie et qui n'est donc nullement spécifique à un produit déterminé. Les glucocorticoïdes tels que la méthylprednisolone peuvent avoir les effets indésirables généraux suivants: **Affections et infections:** masquage d'infections, activation d'infections latentes, infections opportunistes. **Affections du système immunitaire:** réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie, avec ou sans collapsus circulatoire, arrêt cardiaque, bronchospasme). **Affections endocriniennes:** syndrome de Cushing, inhibition de l'axe hypothalamo-surrénalien. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** rétention sodée, rétention aqueuse, alcalose hypokaliémique, diminution de la tolérance glucidique, manifestations de diabète sucré latent, augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémiant oraux chez les diabétiques. En comparaison avec la cortisone ou l'hydrocortisone, les effets minéralocorticoïdes sont sensiblement moins fréquents dans le cas des dérivés de synthèse tels que la méthylprednisolone. Un régime pauvre en sodium et un apport complémentaire de potassium peuvent s'avérer nécessaires. Tous les glucocorticoïdes augmentent l'excrétion de calcium. Lipomatose épigastrique (fréquence indéterminée). **Affections hématologiques et du système lymphatique:** leucocytose (fréquence indéterminée). **Affections psychiatriques:** Au cours d'une corticothérapie, des troubles psychiques peuvent survenir; ils vont de l'euphorie, de l'insomnie, de l'humeur instable, des troubles de la personnalité et de la dépression sévère aux phénomènes psychotiques manifestes. **Affections du système nerveux:** augmentation de la pression intracrânienne avec œdèmes papillaires (pseudotumeur cérébrale), convulsions, vertiges. **Affections oculaires:** cataracte sous-capsulaire postérieure, exophtalmie. Choriorétinopathie (fréquence indéterminée). L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes peut provoquer un glaucome avec lésion éventuelle des nerfs optiques, et peut favoriser l'apparition d'infections oculaires fongiques ou virales secondaires. Les glucocorticoïdes doivent être administrés avec prudence en cas d'herpès simplex oculaire en raison du risque de perforation cornéenne. **Affections cardiaques:** insuffisance cardiaque congestive chez les patients prédisposés, rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde, arythmies. Après administration intraveineuse rapide de doses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone (plus de 0,5 g en moins de 10 minutes), des cas d'arythmie cardiaque et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque ont été signalés. Des cas de bradycardie ont été observés pendant ou après l'administration de doses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone et peuvent survenir quel que soit la vitesse ou la durée de perfusion. Des cas de tachycardie ont également été signalés après administration de doses élevées de glucocorticoïdes. **Affections vasculaires:** hypertension, hypotension, pétéchies. Événements thrombotiques (fréquence indéterminée). **Affections respiratoires, thoraciques et médastinales:** hoquet persistant avec des doses élevées de corticostéroïdes. **Affections gastro-intestinales:** ulcère peptique avec risque de perforation et d'hémorragie, hémorragie gastrique, pancréatite, œsophagite, perforation intestinale. **Affections hépatobiliaires:** hépatite, augmentation des enzymes hépatiques (par exemple: SGOT, SGPT. Cet effet est de fréquence indéterminée). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** ecchymoses, peau fine et fragile. En cas d'injections sous-cutanées répétées, une atrophie locale au site d'injection peut être observée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** faiblesse musculaire, myopathie stéroïdienne, ostéoporose, nécrose aseptique. **Affections des organes de reproduction et du sein:** menstruation irrégulière. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** cicatrisation retardée, inhibition de la croissance chez l'enfant. **Investigations:** perte de potassium. Il peut se produire une augmentation transitoire et modérée des taux d'AF, sans que cela ne donne lieu à des syndromes cliniques. Bilan azoté négatif dû au catabolisme protéique, augmentation de la tension intra-oculaire, inhibition possible des tests cutanés. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:** fractures par tassement vertébral, fracture pathologique, déchirure tendineuse (surtout du tendon d'Achille). **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 déclarant tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles (site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@afmps.be). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Pfizer S.A., 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Solution injectable: Solu-Medrol 40 mg: BE061582, Solu-Medrol 125 mg: BE061747, Solu-Medrol 250 mg: BE145205. Poudre et solvant pour solution injectable: Solu-Medrol 500 mg: BE061993, Solu-Medrol 1000 mg: BE062002, Solu-Medrol 2000 mg: BE114362. Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) Poudre et solvant pour solution injectable: Solu-Medrol S.A.B. 40 mg: BE133761, Solu-Medrol S.A.B. 125 mg: BE133847, Solu-Medrol S.A.B. 500 mg: BE145214, Solu-Medrol S.A.B. 1000 mg: BE145232, Solu-Medrol S.A.B. 2000 mg: BE145223. **DÉLIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 08/2017. 1, Smcpc Solu-Medrol



LE PATIENT (ENFIN) AU CENTRE DES DÉBATS?

Dr Dominique-Jean Bouilliez

Le comité scientifique de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) a pour habitude de choisir pour sa session plénière des études susceptibles de modifier immédiatement la pratique quotidienne de l'oncologue. Il est remarquable de constater que deux de ces études concernent directement le patient et son quotidien. Résumé.

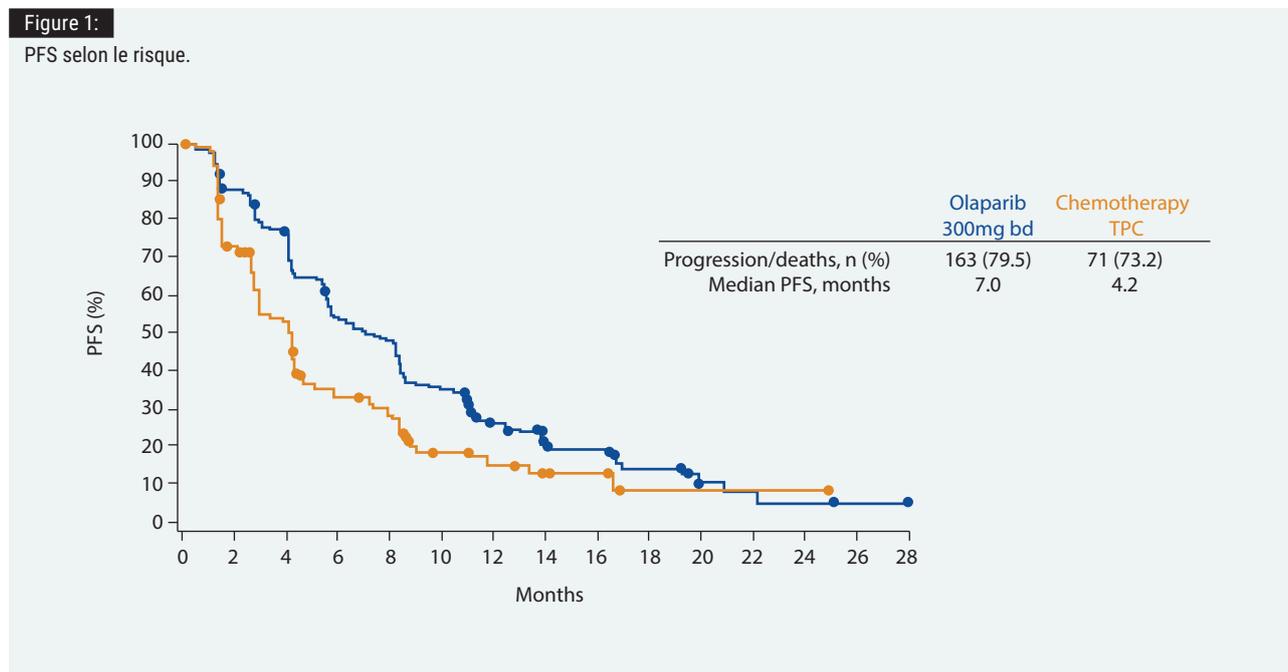
IDEA DANS LE CANCER DU CÔLON DE STADE III: LESS IS MORE? (1)

Définir des attitudes thérapeutiques qui tiennent la route tout en profitant réellement au patient n'est pas chose simple. C'est cependant ce qu'a tenté de réaliser le groupe de réflexion IDEA (*International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy*), mis sur pied il y a 10 ans environ, avec le soutien financier du *National Cancer Institute* américain, du *Medical Research Council* britannique, du Ministère de la Santé et de l'Institut National du Cancer français, de l'Agence nationale du médicament italienne et d'une fondation japonaise, indépendamment donc de toute ingérence de l'industrie pharmaceutique. Chacune de ces agences a financé dans

son pays une étude comparant deux attitudes thérapeutiques en traitement adjuvant du cancer du côlon. Ce sont les résultats colligés de ces 6 études qui ont été présentés.

Le point de départ de la discussion concernait la toxicité de l'oxaliplatine, traitement de référence en situation adjuvante d'un cancer du côlon de stade III, mais dont la toxicité neurologique est cumulative (12,5% de neuropathies sévères après 6 mois) (2) et altère parfois profondément la qualité de vie des patients, et ce parfois de manière définitive. Cette toxicité a également un impact économique car elle génère plus de consultations, d'exams complémentaires, et de médicaments nécessaires à leur prise en charge. Dans ces conditions, la question s'est rapidement posée de savoir si on pouvait réduire la durée de référence du traitement sans perdre d'efficacité.

Figure 1:
PFS selon le risque.



Les 6 études mentionnées ont enrôlé 12.384 patients dans une analyse de non-infériorité. Sans surprise, la toxicité a été significativement moindre dans le bras 3 mois (14% de toxicités de grade 2 à 3 mois contre 32 à 36% à 6 mois; $p < 0,0001$ dans les deux cas). L'efficacité des deux modes de traitement montre une différence de 0,9% en survie sans progression de la maladie après 39 mois, qui ne permet malheureusement pas de conclure à la non-infériorité. Mais les résultats sont prometteurs et justifient a posteriori l'analyse préspecifiée qui a été réalisée sur deux sous-groupes, et qui montre un bénéfice intéressant du raccourcissement du traitement chez

les patients à faible risque de récurrence (1-3 ganglions entrepris maximum et envahissement non complet de la paroi (**Figure 1**).

«Les experts d'IDEA se sont ensuite réunis pour adopter une attitude commune, signale Axel Grothey, chairman du comité scientifique d'IDEA. Ils recommandent, en cas de tumeur de stade T1-3 N1 (les patients à faible risque), un traitement d'une durée de 3 mois, tandis que pour les autres patients (T4 et/ou N2), la durée sera définie en accord avec le patient en fonction de sa tolérance au traitement au cours des 3 premiers mois, de ses préférences, de l'évaluation du risque de récurrence et du schéma choisi.»



L'IMPORTANCE DES NOUVELLES TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION (3)

Les patients souffrant de cancers métastatiques présentent de nombreux symptômes inhérents à leur traitement qu'ils n'expriment pas nécessairement auprès de leur médecin, et ce pour diverses raisons: ils ne sont pas conscients de la nécessité d'en parler, ils ne les mettent pas sur le compte de leur affection, la durée de la consultation n'a pas été suffisante pour aborder la question, le médecin n'y a pas accordé d'attention...

Cette situation, que l'on observe dans près de la moitié des cas des patients souffrant d'un cancer métastatique, même lorsque les symptômes sont sévères ou handicapants, altère grandement leur qualité de vie, et probablement leur survie. L'avènement des nouvelles technologies et la facilité de plus en plus grande d'accès à Internet ont conduit plusieurs experts à se poser la question de

Les patients souffrant de cancers métastatiques présentent de nombreux symptômes inhérents à leur traitement qu'ils n'expriment pas nécessairement auprès de leur médecin, et ce pour diverses raisons...

l'intérêt de permettre aux patients d'exprimer leurs symptômes par ce biais. L'objectif pourrait être de permettre aux médecins d'intervenir plus rapidement, ce qui serait susceptible d'améliorer le pronostic. Parmi ces techniques, l'enregistrement systématique des symptômes par le patient est une piste qu'une équipe du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* menée par Ethan Basch a développée grâce à une application web de rapport des symptômes. Pour faciliter le travail, ils se sont basés sur les 12 symptômes mentionnés par le *National Cancer Institute* comme étant les plus fréquents sous chimiothérapie, dont la perte d'appétit, la dyspnée, la fatigue, les bouffées de chaleur, les nausées et les douleurs, toutes gradées de 0 à 4. Un système d'alerte a également été mis en place vers des infirmières formées à la prise en charge de ces symptômes: délivrance de conseils ou prescription de médicaments de support, référence à l'oncologue, modification de la dose de chimiothérapie, demande d'une imagerie d'intervalle...

Encore fallait-il évaluer la pertinence de cette application, ce qui a été réalisé sur 766 patients avec tumeur solide de stade avancé (génito-urinaire, gynécologique, du sein, du poumon) qui bénéficiaient d'une chimiothérapie en externe. Ces patients devaient rapporter leurs symptômes avant chaque visite programmée mais aussi entre chaque visite. Ils recevaient également un rappel régulier par e-mail et pouvaient de même alerter les infirmières par e-mail. Le programme était discuté avec l'oncologue à chaque consultation. Dans le bras contrôle, les patients bénéficiaient du monitoring classique des symptômes, les deux groupes étant suivis jusqu'à arrêt du traitement, échec du traitement, institutionnalisation ou décès.

Les résultats sont éloquentes, d'abord parce que la qualité de vie des patients est nettement supérieure dans le groupe Web, ensuite parce que cette manière de rapporter les symptômes a permis de réduire de 7% la fréquence des consultations en urgence, enfin et peut-être surtout parce que la survie globale a été significativement améliorée (31,2 mois contre 26,0 mois – $p = 0,03$ – et 41% de survie à 5 ans contre 33% – $p = 0,03$), la durée de la chimiothérapie étant en moyenne plus longue de 2 mois. Pour



Ethan Basch

expliquer cette survie de plus longue durée, les auteurs proposent plusieurs raisons, dont la possibilité de traiter les symptômes avant qu'ils ne génèrent des complications handicapantes, le maintien d'un état général correct plus longtemps et la possibilité d'aménager rapidement la chimiothérapie en fonction des effets secondaires.

Ethan Basch, qui présentait l'étude, signalait en outre que ce sont apparemment les patients les moins habitués à se connecter avant l'étude qui ont le plus bénéficié du traitement, mais aussi que la crainte de voir la qualité de vie altérée par l'anxiété liée à la présence de symptômes ne s'est pas rencontrée.

«Si l'on peut conclure en la nécessité de considérer cette manière de procéder comme une partie du traitement standard en oncologie, il reste encore à déterminer la possibilité d'implanter ce type de suivi à plus grande échelle, voire encore de faciliter ce rapport de symptômes grâce des applications spécifiques à la téléphonie mobile», concluait-il.

Enfin, et cette remarque est d'importance, «l'amélioration de la survie observée dans cette étude est du même ordre que ce qu'ont apporté de nouveaux traitements, y compris l'immunothérapie, en phase métastatique de certaines tumeurs solides, à un prix nettement moindre... Elle va aussi dans le sens de l'intérêt d'une prise en charge palliative précoce et de qualité (4)», concluait Monika Krzyzanowska (Toronto), qui discutait l'étude. ■

Références

1. Shi Q, et al. ASCO 2017. Abstract#LBA1.
2. André T, et al. J Clin Oncol 2009;27(19):3109-16.
3. Basch E, et al. ASCO 2017. Abstract#LBA2.
4. Temel J, et al. N Engl J Med 2010;363(8):733-42.

Pourquoi l'Uni Diamicron® (gliclazide) demeure important dans le traitement du diabète de type II

Communiqué de Servier Benelux

Les options thérapeutiques de deuxième ligne dans le diabète de type 2 se sont multipliées. Les sulfonyles en font partie. Efficacité du contrôle glycémique et diminution du processus de microthrombose, à l'origine de complications diabétiques, sont les principaux critères de choix de la molécule. Revue des données de la littérature et commentaires des professeurs Christophe De Block (UZ Antwerpen) et Martin Buyschaert (Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles).

CRITÈRES DE CHOIX D'UN ANTIDIABÉTIQUE

«Les critères de choix d'un antidiabétique sont essentiellement l'efficacité en termes de contrôle de la glycémie et sa sécurité, notamment en matière d'hypoglycémies et de risque cardiovasculaire», explique le Pr M. Buyschaert. Le Pr C. De Block enchaîne: «À cela s'ajoutent des critères individuels comme l'âge, la durée du diabète, l'espérance de vie, les comorbidités et les antécédents vasculaires ou rénaux... Ceci sans oublier les critères de remboursement en vigueur dans notre pays ainsi que le prix, surtout à une époque où le diabète prend des allures de pandémie.» Les deux experts rappellent à cet égard l'importance d'une approche individualisée, clairement soulignée dans les recommandations internationales (1).

PLACE DES SULFONYLURÉES

Tant les recommandations de l'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) que celles de l'ADA (*American Diabetes Association*) mentionnent les sulfonyles parmi les options thérapeutiques de deuxième ligne, lorsque la metformine n'est plus suffisante (1), la metformine étant par ailleurs contre-indiquée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min ou en cas d'insuffisance cardiaque avancée, soit de classe NYHA (*New York Heart Association*) IV (2).

«Le choix entre les options de deuxième ligne est assez large», commente le Pr C. De Block, avant de poursuivre: «Les patients sont généralement assez réticents à l'idée d'opter pour un traitement par injection, comme l'insuline ou les agonistes GLP 1. En Belgique, ces derniers ne peuvent du reste n'être envisagés qu'à un stade ultérieur. L'acarbose et les glitazones sont peu utilisés, en raison de leur profil de tolérance qui n'est pas optimal (1). En définitive, le choix se pose généralement entre trois classes: les sulfonyles, les inhibiteurs DPP4 et les inhibiteurs

du SGLT2. L'efficacité de ces trois classes est comparable. Sur le plan de la tolérance, les sulfonyles comportent un risque d'hypoglycémie et peuvent accroître le poids (1). Les inhibiteurs SGLT2 sont contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min et peuvent être responsables d'infections fongiques de la sphère génitale chez 1-8% des patients (1). Enfin, les recommandations de l'EASD et de l'ADA invitent à la prudence à propos des inhibiteurs DPP4 chez les patients avec antécédents de pancréatite (1).»

Faisant référence à l'étude UKPDS, le Pr M. Buyschaert rappelle que l'efficacité des sulfonyles en termes de contrôle glycémique est démontrée depuis très longtemps (3). Il précise: «Ce contrôle de la glycémie s'accompagne d'une diminution de l'incidence des complications micro-angiopathiques (3). Sur le plan de la tolérance, s'il est vrai que les sulfonyles peuvent entraîner une prise de poids et comportent un risque d'hypoglycémie, la probabilité de voir survenir ces effets indésirables varie toutefois en fonction de la molécule considérée.» Le Pr M. Buyschaert ajoute qu'outre leur place en bithérapie, les sulfonyles peuvent également entrer dans le cadre d'une trithérapie les associant à la metformine et à un inhibiteur DPP4 ou à un inhibiteur de la SGLT2.

UN RISQUE MOINDRE D'HYPOLYCEMIE ET UNE SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE MIEUX ÉTABLIE AVEC L'UNI DIAMICRON® VERSUS LES AUTRES SULFONYLURÉES.

«Si nous nous focalisons sur la classe des sulfonyles, force est d'admettre qu'il existe de grandes différences entre les représentants de la famille», précise le Pr C. De Block. Il ajoute: «Le risque d'hypoglycémie avec le gliclazide est significativement moins élevé que celui qui est observé avec d'autres sulfonyles. Ainsi,

JE Schopman et al. rapportent dans une revue systématique et une méta-analyse publiée en 2014 une incidence des hypoglycémies légères de 1,4% pour le gliclazide et de 15,5% pour le glimépiride (4). La différence est significative, avec $p < 0,001$.

Pour les hypoglycémies sévères, l'incidence est de seulement 0,1% pour le gliclazide et de 2,1% pour le glipizide. Elle est de 0,5% pour le gibenclamide et de 0,9% pour le glimépiride. Dans l'ensemble le risque d'hypoglycémie est donc environ 10 fois moindre avec le gliclazide.»

Al Sifri et al. ont par ailleurs comparé l'incidence des hypoglycémies symptomatiques chez des musulmans diabétiques de type 2 traités par sitagliptine ou une sulfonylurée durant le ramadan (5). Leurs résultats indiquent que le taux d'hypoglycémies avec le gliclazide est moindre que celui observé avec les autres sulfonylurées et comparable à celui qui est rapporté pour la sitagliptine, soit 6,7% pour la sitagliptine, 6,6% pour le gliclazide et 13,2% pour l'ensemble des sulfonylurées.

«Le risque d'hypoglycémie associé aux sulfonylurées varie en effet en fonction des générations et des molécules. Il est moindre pour les agents de seconde génération, particulièrement pour le gliclazide», commente à son tour M. Buyschaert.

Des études pharmacologiques montrent que l'Uni Diamicon® se lie de manière réversible aux récepteurs SUR 1 des cellules bêta (6). Il n'entraîne donc pas d'activité excessive du pancréas et provoque une production d'insuline dépendante du glucose (7), sans être à l'origine d'une surproduction, donc d'hypoglycémies.

SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE

Sur le plan de la sécurité cardiovasculaire, l'étude observationnelle ADVANCE-ON, qui a trait à environ 8.500 patients et à un suivi de 5 ans après les 5 années de traitement intensif de l'étude ADVANCE, ne montre aucune augmentation du risque de décès toutes causes confondues et de mortalité cardiovasculaire chez les patients traités par gliclazide (9). Les deux experts mentionnent également les données d'un registre danois dont l'objectif était d'évaluer la sécurité cardiovasculaire de différents sécrétagogues en la comparant avec celle de la metformine (10). Dans ce registre, qui a inclus 107.806 sujets parmi lesquels 9.607 avaient des antécédents d'infarctus, le gliclazide était la seule sulfonylurée qui n'était pas associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et présentait un profil de sécurité cardiovasculaire identique à celui de la metformine. Le Pr M. Buyschaert fait également référence à une revue systématique de la littérature sur le risque de mortalité avec les sulfonylurées, étude parue en 2015 et montrant que le gliclazide est associé à un risque plus faible de décès, toutes causes confondues et cardiovasculaire (11).

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE, PROTECTION RÉNALE, NEUTRALITÉ SUR LE POIDS

Les Prs Buyschaert et De Block mentionnent ici les résultats observés chez 11.000 patients dans l'étude ADVANCE, étude d'intensification avec l'Uni Diamicon® (8) où l'amélioration du contrôle glycémique avec Uni Diamicon® était associée à une réduction du risque relatif de 10% de l'incidence combinée des événements macrovasculaires et microvasculaires, et de 21% de la néphropathie. Enfin, l'étude ADVANCE montre que le gliclazide est neutre sur le poids.

UNI DIAMICON®, PREMIER CHOIX PARMIS LES SULFONYLURÉES

«Uni Diamicon® occupe donc une place particulière parmi les sulfonylurées et c'est la seule que nous utilisons en pratique quotidienne, hormis chez les sujets en insuffisance rénale pour lesquels le gliquidone peut être envisagé», commente C. De Block, avant de poursuivre: «Cette place particulière s'explique probablement en partie par la structure de la molécule, plus particulièrement par son anneau amino-azabicyclo octylique capable d'éliminer les radicaux libres et de diminuer le stress oxydatif» (6, 12).

Les Prs M. Buyschaert et C. De Block estiment en définitive qu'en cas de traitement par une sulfonylurée, Uni Diamicon® est considéré comme un très bon choix en raison de son efficacité sur le contrôle glycémique, son moindre risque d'hypoglycémie et son profil de sécurité sur le plan cardiovasculaire.

EN PRATIQUE

La dose quotidienne d'Uni Diamicon® 60mg peut varier de 1/2 à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120mg en une seule prise orale au moment du petit-déjeuner.

Le Pr C. De Block préconise de cibler un taux d'HbA1c de 6,5% chez les sujets de moins de 65 ans sans comorbidité majeure. Chez les sujets âgés ou fragiles, il est défendable d'accepter un taux d'HbA1c de 8%. Ceci pour les extrêmes, car chez la majorité des patients, la cible est fixée à 7%. «Une fois de plus, l'approche doit être individualisée, conformément aux recommandations internationales (1)», souligne le Pr M. Buyschaert.

Références

1. Inzucchi SE, et al. Diabetes Care 2015;38:140-9.
2. Metformine SmPC www.ema.europa.eu
3. UKPDS Group, The Lancet 1998;352:837-53.
4. Schopman JE, et al. Diabetes Metab Res Rev 2014;30:11-22.
5. Al Sifri S et al. Int J Clin Pract 2011; 65:1132-40.
6. Gribble FM, Ashcroft FM, Diabetologia 1999;42:845-8.
7. Gregorio F, et al. Diabetes Res Clin Pract 1992;18:197-206.
8. Patel A, et al. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
9. Zoungas S, et al. N Engl J Med 2014;371:1392-406.
10. Schramm TK, et al. European Heart Journal 2011;32:1900-8.
11. Simpson SH, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:43-51.
12. Gribble FM, Reimann F. Diabetologia 2003;46:875-91.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: UNI DIAMICRON 60mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé à libération modifiée contient 60mg de gliclazide. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15mm de long et 7mm de large, sécable gravé sur les deux faces; «DIA 60». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie:** la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale:** La dose initiale recommandée est de 30mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80mg comprimés par UNI DIAMICRON 60mg comprimés à libération modifiée:** Un comprimé de DIAMICRON 80mg est comparable à 30mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60mg:** UNI DIAMICRON 60mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonyluréé à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques:** UNI DIAMICRON 60mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières: Sujets âgés:** UNI DIAMICRON 60mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Insuffisance rénale:** Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie:** - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30mg/jour. Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS:** Ce médicament est contre-indiqué en cas: - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonylurées, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (comme mentionné à la rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **MISES EN GARDE*:** Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonylurées, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en G6PD. Excipients: contient du lactose. **INTERACTIONS*:** **Risque d'hypoglycémie - contre-indiqué:** miconazole; **déconseillé:** phénylbutazone, alcool; **précaution d'emploi:** autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. **Risque d'hyperglycémie - déconseillé:** danazol; **précaution d'emploi:** chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (*Hypericum perforatum*). **Risque de dysglycémie: précautions d'emploi:** fluoroquinolones. **Majoration de l'effet anticoagulant:** (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE*:** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT*:** contre-indiqué. **FERTILITE*:** **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES*:** De possibles symptômes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés: l'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables:** Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). Troubles hématologiques et du système lymphatique: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Troubles hépato-biliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. Effets de classe: Comme pour les autres sulfonylurées, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytopenie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatrémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonylurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS:** la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROS-TATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **SURDOSAGE*:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES*:** UNI DIAMICRON 60mg est une sulfonylurée qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS*:** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57. 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE DÉLIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 03/2016 * Pour une information complète se référer au RCP. BF DI NA 03 16 Date d'approbation du RCP abrégé:26/01/2017

QUELLE VIE APRÈS UN CANCER? L'APPORT DU SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE

Dr Dominique-Jean Bouilliez

Traiter un cancer, c'est soigner une tumeur, évidemment. Mais pas uniquement car soigner le corps ne peut se faire sans prendre soin de l'esprit. Cette réalité, qui n'était à ce jour que fort peu prise en compte en oncologie, fait aujourd'hui partie intégrante de programmes de recherche spécifiques; approches cognitivo-comportementales, soutien psychologique et relaxation en sont les piliers. Trois études présentées dans le cadre du congrès 2017 de l'ASCO soulignent l'importance de cette prise en charge psychologique, quel que soit le stade du cancer: à sa découverte, après traitement, au stade terminal...

STREAM: UNE APP POUR DIMINUER L'IMPACT D'UN DIAGNOSTIC PÉJORATIF (1)

La détresse psychologique liée à l'annonce d'un cancer est connue de longue date, une détresse qui affecte autant le physique que le psychique, mais qui se traduit aussi très souvent par une difficulté à tolérer les traitements et une mauvaise compliance. On sait cependant que les techniques cognitivo-comportementales aident considérablement ces patients. Mais ils en usent peu, soit parce qu'ils se méfient de ces techniques, soit parce que les médecins ne les leur proposent pas, soit encore par manque de personnel médical. Partant du constat que 70% environ des patients souffrant d'un cancer vont chercher des informations sur Internet, une équipe suisse menée par Viviane Hess a conçu un programme de gestion du stress lié au diagnostic. Ce programme a ensuite été proposé sous forme d'application avec mise en ligne (sur www.stress-aktiv-mindern.ch pour ceux qui maîtrisent la langue de Goethe); l'une de ses particularités était de

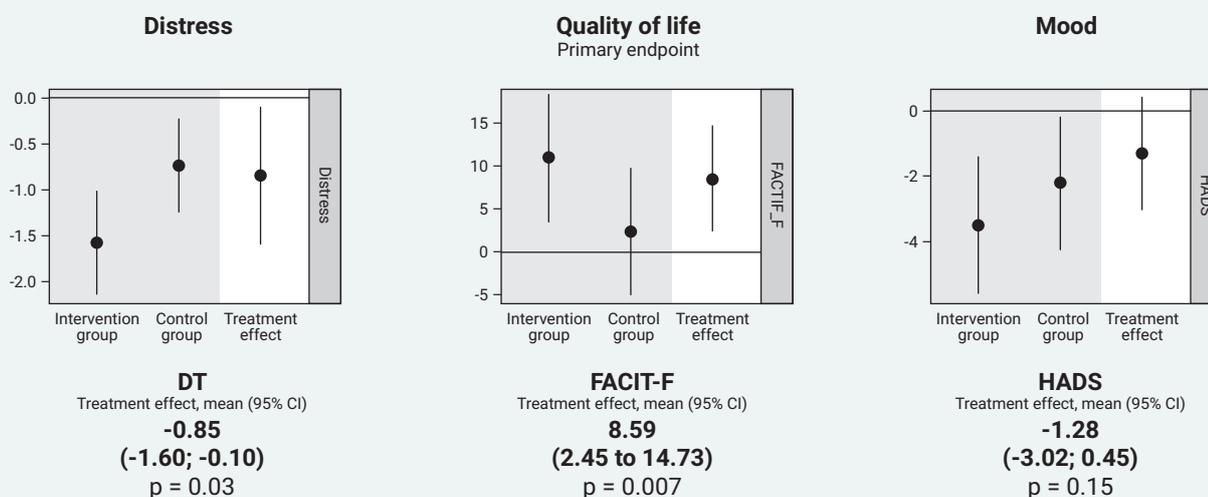
pouvoir disposer une fois par semaine d'un contact écrit avec le thérapeute. Il a été mis à disposition de 65 patients nouvellement diagnostiqués, qui ont été comparés à 64 patients contrôle. Réparti sur 8 semaines avec 8 modules d'une durée de 1 à 2 heures, ce programme a vu un taux d'adhésion convenable (75,6%) et une faisabilité estimée à 90%, avec une durée de présence moyenne de 13,3 minutes par semaine. Le critère principal, le FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*), a été atteint, avec une amélioration du score de 8,59 points. Quant aux critères secondaires, certains ont été atteints (le *Distress Thermometer* par exemple), d'autres non (le score HADS) (**Figure 1**).

CONQUER FEAR: SOUTENIR POUR MOINS SOUFFRIR... (2)

Alors que le cancer est présumé guéri, la peur d'une récurrence est une réalité quotidienne pour le patient: elle est par exemple présente chez près de 70% des femmes

Figure 1:

Évolution des scores d'efficacité.



Presented by Vivianne Hess at 2017 ASCO Meeting

qui ont eu un cancer du sein. Cette crainte entame fortement la qualité de vie des patients qui, outre une grande anxiété, ont des difficultés à planifier leur futur. Quant aux conséquences économique-sociales de cette peur, elles se traduisent autant par une surconsommation des examens de dépistage que par l'abandon des examens de suivi, deux situations dont le coût sociétal n'est pas négligeable.

Une équipe australienne a fait le pari de réduire cette anxiété en développant un programme de soutien organisé en 5 séances individuelles d'une durée de 60 à 90 minutes réparties sur une période de 10 semaines après le diagnostic d'un cancer. Ces séances, menées par des psycho-oncologues spécialement entraînés à cet effet, se focalisent sur 5 points:

- clarifier les valeurs individuelles afin de planifier le futur;
- développer la pleine conscience du moment pour pouvoir mieux s'en détacher, ce qui signifie aussi accepter l'incertitude sur l'éventualité d'une récurrence;
- entraîner les capacités attentionnelles de manière à permettre aux patients de se focaliser sur les éléments de leur vie qui le méritent;
- utiliser les techniques cognitives qui permettent de ne pas (ou peu) s'inquiéter;
- établir un niveau acceptable de fréquence et de modalités du suivi, et s'y tenir.

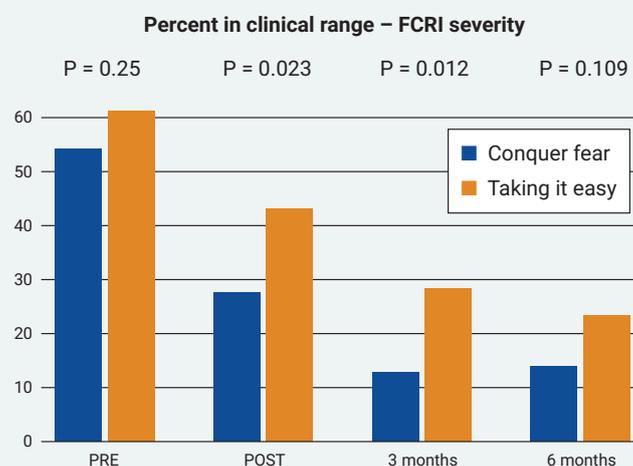
Encore fallait-il valider le bénéfice de ce programme appelé *Conquer Fear*, ce que l'équipe australienne a réalisé en enrôlant 222 patients après prise en charge d'un cancer du sein, d'un cancer colorectal ou d'un mélanome et qui témoignaient d'une réelle crainte de rechute. Répartis équitablement en deux groupes – interventionnel

et contrôle –, tous les patients bénéficiaient en outre d'un programme de relaxation musculaire avec méditation. Le score FCRI (*Fear of Cancer Recurrence Inventory*) a été davantage réduit, et de manière significative, dans le groupe interventionnel que dans le groupe contrôle, avec une taille d'effet importante (0,44) (**Figure 2**). De manière plus intéressante, le bénéfice a persisté dans le temps et s'est traduit par une amélioration significative de la qualité de vie des patients.

Cette étude, une première en termes de démonstration du bénéfice d'une intervention psychologique, pose cependant plusieurs questions, dont la moindre n'est pas

Figure 2:

Évolution du score d'anxiété.



Presented by Jane Beith at 2017 ASCO Meeting



l'énergie que doivent dépenser les prestataires de soins et le temps qu'ils doivent consacrer à leurs patients. Dans cette mesure, il serait intéressant d'investiguer ce que pourrait apporter le développement d'une telle méthode dans des groupes de soins plutôt qu'en entretien individuel, ou sa réalisation par téléphone, voire encore sa diffusion contrôlée sur Internet.

CALM OU LA NÉCESSITÉ D'UN ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE JUSQU'AU BOUT (3)

Comment (sur)vivre lorsque l'on perçoit la fin de sa vie? Si certains patients y arrivent spontanément et décèdent dans la sérénité, ce n'est pas le cas pour la plupart. Peut-on aider efficacement ces derniers? Une équipe canadienne menée par Gary Rodin a tenté de répondre à cette question en suivant 305 patients atteints d'un cancer de stade avancé. Après randomisation, ils bénéficiaient d'un suivi classique (n = 154) ou d'un soutien psychologique (n = 151) selon le programme baptisé CALM. Celui-ci consistait en 3 à 6 séances individuelles de 45 à 60 minutes conduites sur une période de 6 mois, avec pour particularité inusitée que les familles pouvaient assister à ces séances. Quatre grands thèmes étaient abordés: le contrôle des symptômes – avec notamment la manière de communiquer avec le personnel de santé –, les modifications dans les relations interpersonnelles avec les proches, la spiritualité – avec notamment le «sens de la vie» – et toutes les notions concernant le futur, l'espoir et la mortalité. «CALM se distingue cependant des autres interventions par le fait qu'il est davantage destiné à aider les patients à vivre avec une maladie de stade avancé plutôt qu'à les préparer à la fin de la vie. Il a donc été axé sur des problèmes pratiques et d'autres plus existentiels», signale Gary Rodin.

Résultat: après 3 mois, 52% des patients qui ont suivi ce programme ont vu une réduction cliniquement significative de leurs symptômes dépressifs, contre 33% des patients qui ont reçu les soins classiques. Ces bénéfices sont toujours significatifs à 6 mois (65% vs 35%). En pratique, les patients se sont sentis mieux écoutés et compris quant à l'impact de la maladie, ont mieux communiqué avec les professionnels de santé et leur famille, ont pu faire le point sur leurs croyances et leurs valeurs, et étaient mieux préparés à leur fin de vie.

QUE RETENIR?

«Ces trois études, qui ont souligné l'importance de la prise en charge psychologique des patients tout au long de leur parcours de soins, posent cependant des questions primordiales, au-delà d'une prise de conscience tardive de cette dimension par le monde médical, conclut Paul Jacobsen (Moffitt Cancer Center). La diffusion de ce mode de prise en charge pourrait en effet rapidement confronter les patients au manque de professionnels qualifiés dans ce domaine. Ce qui pose aussi la question de savoir si la formation d'autres professionnels de santé sur des programmes validés ou la mise en place d'un soutien en ligne seront suffisantes pour aider les patients encore trop souvent laissés seuls.» ■

Références

1. Hess V, et al. ASCO 2017. Abstract#LBA10002.
2. Beith J, et al. ASCO 2017. Abstract#LBA10000.
3. Rodin G, et al. ASCO 2017. Abstract#LBA10001.

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



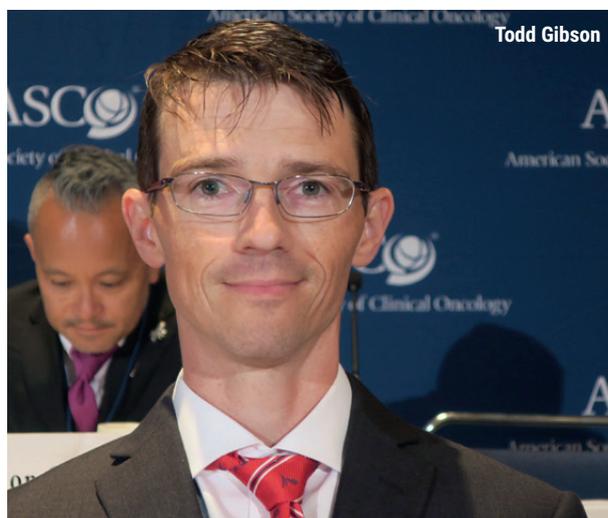
QUAND L'ENFANT SURVIT D'UN CANCER: ET APRÈS?

Dr Dominique-Jean Bouilliez

La survie à 5 ans d'un enfant qui a présenté un cancer est passée en quelques années de 60% à 83%. Mais à quel prix quand on sait que la moitié environ développeront une complication sérieuse, voire fatale, avant l'âge de 50 ans. Peut-on retarder, voire réduire, cette morbi-mortalité à long terme en modifiant les schémas thérapeutiques? C'est en analysant de multiples données que la CCSS (*Childhood Cancer Survivor Study*) tente de répondre à ces questions. Et les possibilités existent...

TOUS NE BÉNÉFICIENT PAS PAREILLEMENT DES AMÉLIORATIONS THÉRAPEUTIQUES (1)

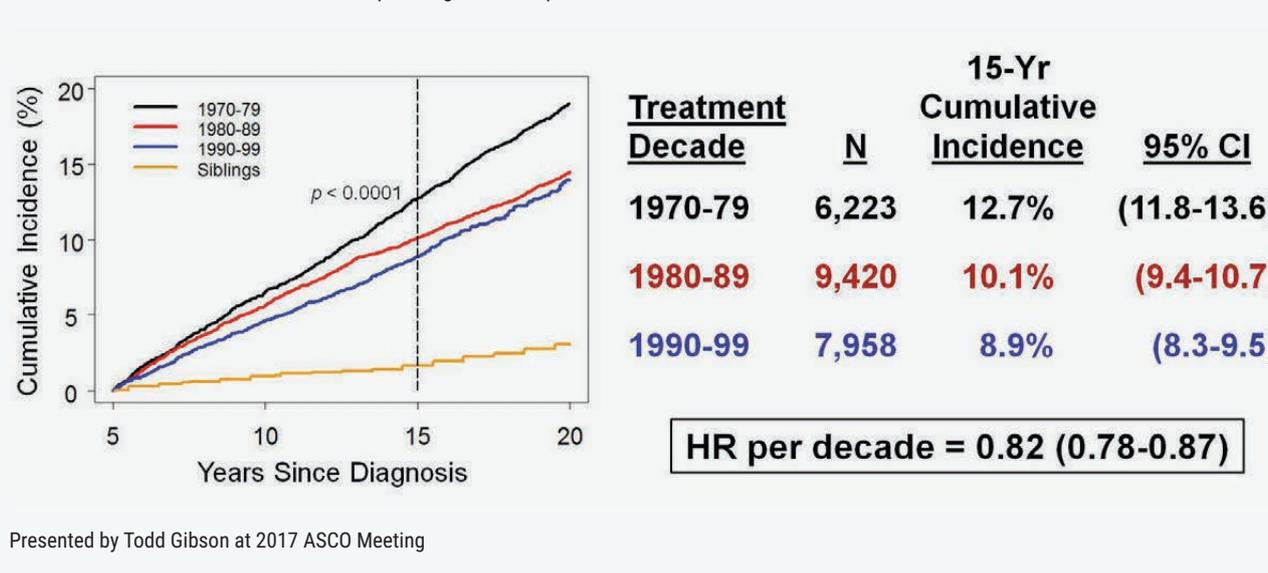
Le pourcentage de patients recevant une irradiation a considérablement diminué depuis les années 1970 (85% à l'époque, moins de 20% aujourd'hui). La même remarque vaut pour la dose d'anthracyclines administrées, avec pour résultat une réduction significative à 15 ans de la mortalité liée aux effets secondaires des traitements. Mais la perception qu'ont ces enfants de leur état général n'a pas été modifiée pour autant. La CCSS est une cohorte rétrospective américaine de suivi longitudinal de patients



Todd Gibson

Figure 1:

Incidence cumulative des affections chroniques de grade 3 à 5, par décennie.



ayant souffert entre 1970 et 1999 d'une leucémie, d'un lymphome, d'un cancer du système nerveux central ou de l'os, d'une tumeur de Wilms, d'un neuroblastome ou d'un sarcome des tissus mous. Sur les 35.649 patients éligibles de cette cohorte, 23.601 ont pu être inclus dans la présente analyse. Âgés en moyenne de 28 ans, ils ont vécu en moyenne 21 ans depuis le diagnostic au moment de l'analyse. Celle-ci a évalué l'incidence cumulative des patients présentant une affection chronique de grade 3 (sévère), 4 (handicapante) et 5 (mettant la vie en jeu ou fatale). Les résultats présentés en **figure 1** sont encourageants (la réduction est de 18% en moyenne par décennie), mais très éloignés de ce que l'on retrouve dans la population générale.

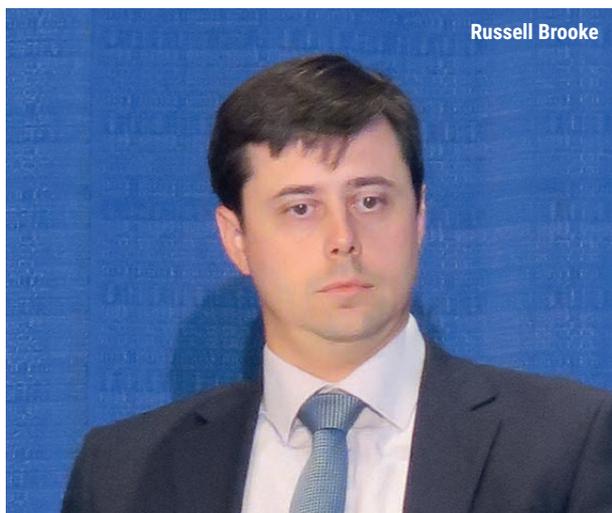
Cependant, ce bénéfice que l'on retrouve en cas de leucémie aiguë lymphoblastique, d'astrocytome, de lymphome hodgkinien ou non, de tumeur de Wilms ou de sarcome d'Ewing, ne se retrouve pas en cas de leucémie aiguë myéloblastique, de neuroblastome, de sarcome des tissus mous ou d'ostéosarcome. Par ailleurs, si les complications endocrinologiques, oncologiques, neurologiques et gastro-intestinales ont été réduites de manière significative, ce n'est pas le cas des troubles majeurs de l'audition (qui augmentent à chaque décennie), ainsi que des troubles cardiovasculaires, musculo-squelettiques, respiratoires, rénaux ou visuels, qui restent aussi fréquents aujourd'hui que dans les premières cohortes. Malgré une relation claire entre intensité du traitement et incidence cumulative des maladies chroniques, il est prématuré de tirer des conclusions définitives car il s'agit de données auto-rapportées sans que les auteurs aient pu avoir accès aux données médicales. Pour les personnes intéressées, rendez-vous sur le site <http://ccss.stjude.org> pour plus d'informations.



James Bates

LA CARDIOTOXICITÉ À LONG TERME: UNE RÉALITÉ QUE L'ON CONNAÎT MIEUX À PRÉSENT (2)

La plupart des décès à long terme non liés au cancer chez les enfants qui en survivent sont d'origine cardiaque. «Si l'on peut supposer que l'importance de la cardiotoxicité est liée à l'âge de l'enfant au moment du traitement, nous ne disposons cependant que de très peu de données objectives à ce sujet», souligne James Bates (Université de Floride). Des données sur ce thème sont heureusement disponibles pour 24.653 des 35.649 enfants inclus dans la CCSS. Parmi ceux-ci, un tiers environ avaient bénéficié soit d'une radiothérapie, soit d'une chimiothérapie par anthracycline avant l'âge de 4 ans, et un quart environ



Russell Brooke

Ceci signifie, selon James Bates, qu'il faut être particulièrement attentif aux doses administrées chez les enfants les plus jeunes et effectuer chez eux un dépistage serré des cardiopathies tout au long de leur vie.

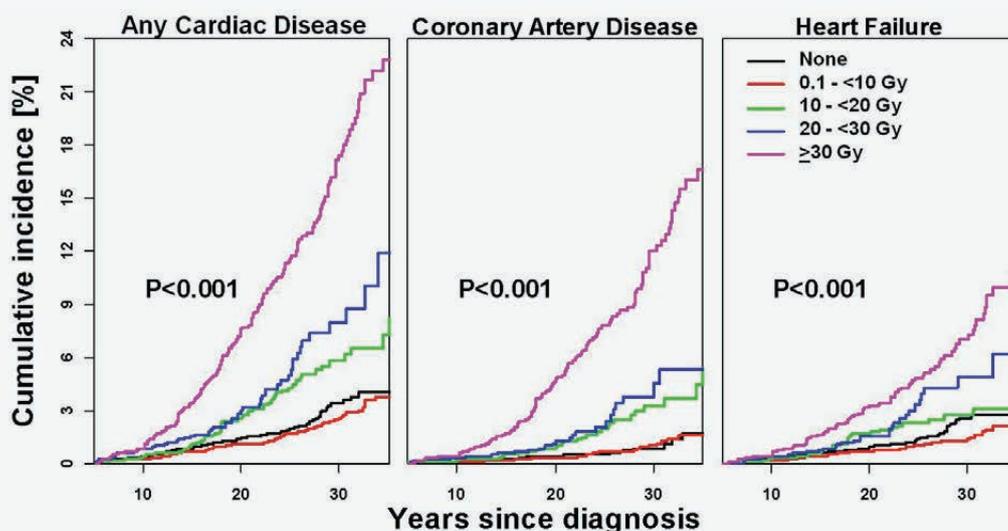
UN TEST GÉNÉTIQUE EN CAS D'IRRADIATION OVARIENNE POUR PRÉDIRE LE RISQUE DE MÉNopause PRÉCOCE? (3)

Une ménopause précoce survient chez 8,0% des filles qui survivent d'un cancer, alors que l'incidence de cette pathologie n'est que de 0,8% dans la population générale. Et cette ménopause peut survenir déjà à l'âge de 20 ans! Le risque est d'autant plus grand qu'il y a eu irradiation ovarienne et est proportionnel à la dose des agents alkylants. Des données préliminaires ayant laissé supposer une influence de la génétique sur ce risque, Russell Brooke et son équipe du *St Jude Children's Research Hospital* de Memphis ont isolé les données de la cohorte SJLIFE de la CCSS. Cette cohorte comprenait 799 femmes âgées de plus de 18 ans avec des cycles établis et ayant survécu au moins 10 ans après un cancer. Âgées de 31,7 ans en moyenne au moment de l'analyse, elles étaient suivies depuis 23,7 ans en moyenne. Trente de ces patientes étaient en ménopause précoce, et les auteurs ont retrouvé des anomalies génétiques homozygotes chez plus de la moitié d'entre elles (53%), essentiellement sur le chromosome 4, une homozygotie qui se retrouve par ailleurs chez 13-15% de la population générale, avec un risque de ménopause précoce multiplié par 26 en cas d'irradiation ovarienne. «Ces données suggèrent, d'une part, que ce test génétique

après l'âge de 13 ans. Après 20,2 ans de suivi, 4,8% des enfants ont présenté un événement cardiaque, quel qu'en soit le type (coronaropathie, insuffisance cardiaque, valvulopathie, arythmie, péricardite), 2,4% une maladie coronaire et 2,5% une insuffisance cardiaque. Toutes ces affections voient leur risque augmenter régulièrement avec la dose de radiothérapie administrée (**Figure 2**) sans que l'âge au moment de l'administration soit déterminant, sauf pour l'insuffisance cardiaque et, dans une moindre mesure, pour les coronaropathies. La même remarque vaut pour la relation dose-réponse avec les anthracyclines (4,0% de risque lorsque la dose était < 250mg/m²; 7,8% lorsqu'elle était > 250mg/m²).

Figure 2:

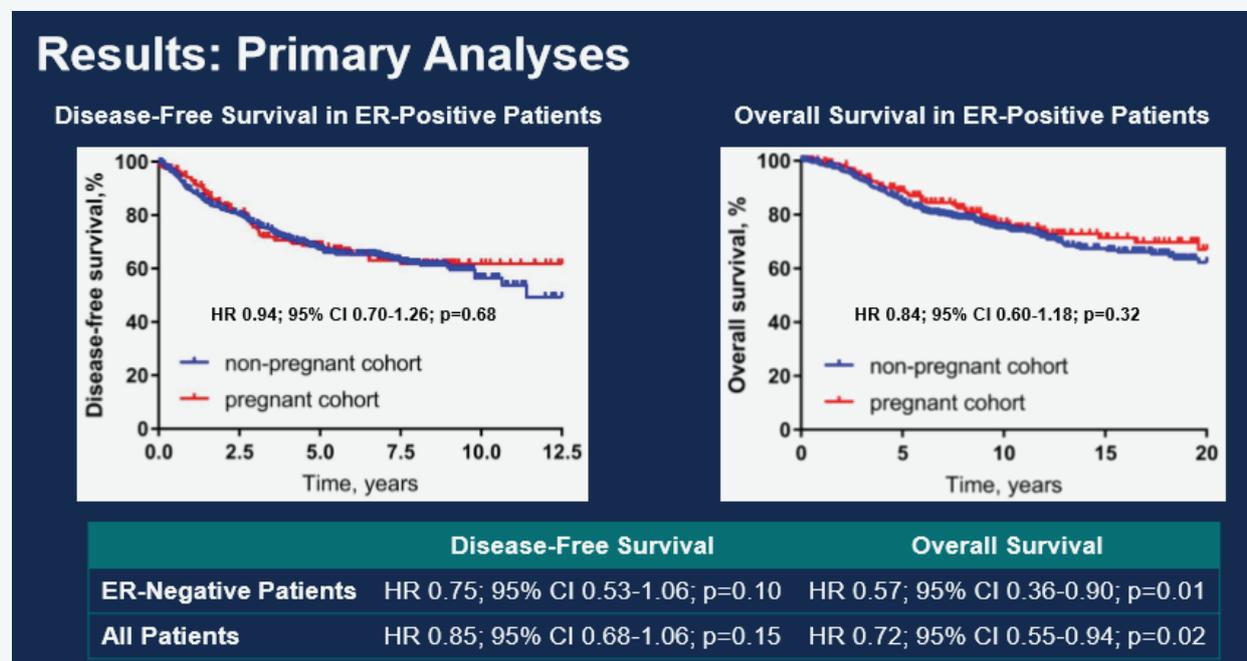
Relation dose-réponse de la cardiotoxicité.



Childhood Cancer Survival Study, presented by James Bates at 2017 ASCO Meeting

Figure 3:

Survie sans progression dans les différents sous-groupes.



Presented by Matteo Lambertini at 2017 ASCO Meeting

doit être envisagé chez toutes les filles qui recevront un traitement gonadotoxique et, d'autre part, que l'on doit proposer une cryopréservation aux femmes à risque.»

DÉSIR DE GROSSESSE APRÈS CANCER DU SEIN: ON PEUT RASSURER LES PATIENTES (4)

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers, y compris chez la femme en âge de procréer. Le désir de grossesse ou la grossesse après cancer du sein est par ailleurs une situation que l'on rencontre de plus en plus fréquemment aujourd'hui, car l'âge pour une première grossesse est de plus en plus tardif dans nos sociétés. Cependant, si 40 à 50% des femmes sont toujours en souhait de maternité au moment du diagnostic d'un cancer du sein, seules 10% d'entre elles mènent réellement leur projet à bien, «probablement parce que patientes et médecins craignent un impact pronostic négatif de la grossesse», estime Matteo Lambertini (Institut Bordet, Bruxelles).

Pour tenter de répondre à cette question fondamentale de l'influence de la grossesse sur le pronostic du cancer du sein, une équipe multicentrique européenne a suivi 1.207 femmes de moins de 50 ans qui ont présenté un cancer du sein non métastatique avant 2008, la majorité (57%) ayant un cancer hormonodépendant et 40% présentant des facteurs de mauvais pronostic (large tumeur, ganglions positifs). Sur ces 1.207 femmes incluses à tra-



vers 6 centres (Danemark, Belgique, Italie et Espagne), 333 ont développé une grossesse. Elles ont été comparées à 874 femmes sans grossesse ultérieure, sélectionnées sur base de caractéristiques identiques de leur cancer du sein. Elles devaient aussi ne pas avoir développé de récurrence dans un délai comparable à celui compris entre le cancer du sein et la survenue d'une grossesse dans l'autre groupe. Seule différence, elles étaient légèrement plus âgées au moment du diagnostic (34 ans contre 31 ans; $p = 0,001$).

Le délai médian entre le diagnostic de cancer du sein et la conception a été de 2,4 ans, plus long généralement chez les femmes avec récepteurs hormonaux positifs (ER+) (23% plus de 5 ans après, contre 7% en cas de tumeur ER-). Les premiers résultats de cette étude publiés en 2013 n'avaient cependant pas complètement rassuré les experts, principalement pour les patientes ER+, qui sont à haut risque de récurrence à long terme, notamment parce que le suivi n'était pas suffisamment long pour convaincre.

«Ce ne devrait plus être le cas maintenant, poursuit-il, car nous disposons à présent d'un recul de 7,2 ans en moyenne et qui atteint 12,5 ans pour certaines.» Pratiquement, les chances de survie en cas de grossesse après cancer du sein sont les mêmes qu'en l'absence de grossesse. Mieux, elles semblent meilleures (HR = 0,57) chez les femmes ER-, pour lesquelles la grossesse semble être un facteur de protection (Figure 3).

Sur l'ensemble de la population, les chances de survie sont également identiques, qu'il y ait eu avortement ou non et quel qu'ait été le délai entre le diagnostic de cancer et la grossesse. Enfin, cette étude a montré que l'allaitement est possible et n'impacte pas le pronostic. Quant au risque fœtal, les données préliminaires semblent rassurantes, comme elles l'ont d'ailleurs été dans les autres analyses rétrospectives que l'on retrouve dans la littérature. La même remarque vaut pour les patientes qui ont bénéficié d'une fécondation *in vitro*, mais leur nombre est trop faible pour tirer des conclusions. ■

Références

1. Gibson T, et al. ASCO 2017. Abstract#LBA10500.
2. Bates J, et al. ASCO 2017. Abstract#10501.
3. Brooke R, et al. ASCO 2017. Abstract#10502.
4. Lambertini M, et al. ASCO 2017. Abstract#LBA10066.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Cacit® Vitamine D3 1000/880, granulés 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.

Cholesfytol[®]green

NEW

NOUVELLE SOLUTION INNOVANTE

pour le **cholestérol** et le **syndrome métabolique** !

COMPOSITION UNIQUE

375 mg ES de
jus de
BERGAMOTE

+

70 mg ES de
feuilles de
NOYER

+

50 mg ES de
fruit d'
OLIVE

150 mg flavonoïdes

4% polyphénols

10 mg hydroxytyrosol

**ACTION SUR LES LDL petites et denses
LES PLUS ATHÉROGÈNES (-38 à -67%)***

EXCELLENTE TOLÉRANCE MUSCULAIRE

Conseils d'utilisation :
à partir de 18 ans :
1 comprimé par jour, le soir



28 comprimés : 15,90€ - CNK 3611-712
84 comprimés : 38,50€ - CNK 3611-720

* Toth PP, et al, Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Frontiers in pharmacology* (2016) 6, 299

Cette publicité est réservée aux professionnels de la santé.

Tilman[®]

Votre santé par les plantes

www.cholesfytol.be



Vivre avec un cancer

PEUT-ON AMÉLIORER LE QUOTIDIEN?

Dr Dominique-Jean Bouilliez

Parcourir les travées de ce congrès gigantesque permet aussi quelques belles découvertes, parsemées de données intéressantes, amusantes, voire nécessaires au quotidien. Un résumé subjectif de quelques-unes de ces études qui recherchaient une amélioration de la qualité de vie.

LA SÉDATION DE FIN DE VIE: UNE PROBLÉMATIQUE QUI MÉRITE QUE L'ON S'Y ATTARDE (1)

Près de 90% des patients en phase terminale d'un cancer sont susceptibles de développer un delirium accompagné souvent d'une grande agressivité, ce qui est extrêmement perturbant pour l'entourage, d'autant que l'agitation qui en résulte impose des mesures coercitives par le personnel soignant. Malgré cela, la sédation en phase terminale n'est pas toujours acceptée, peut-être parce que les patients estiment qu'ils perdent leur dignité ou un certain contrôle d'eux-mêmes, parfois aussi parce qu'elle est

peu efficace. Aux États-Unis, c'est l'halopéridol qui est le plus souvent utilisé, de préférence à une benzodiazépine, alors qu'aucun essai randomisé contrôlé d'envergure n'a comparé ces deux attitudes.

C'est dans ce contexte que David Hui (MD Anderson Cancer Center) a inclus 90 patients en phase terminale présentant un delirium selon les critères du DSM-IV-TR, persistant après 24 heures de traitement par halopéridol 1-8mg/jour, pour recevoir du lorazépam 3mg ou un placebo en plus de l'halopéridol 2mg. Les données des 58 patients qui ont pu être retenus pour l'analyse (beaucoup étant décédés très rapidement après le début des

manifestations de delirium) ont clairement montré un bénéfice de l'association des deux traitements, un sentiment retrouvé autant auprès des prestataires de soins que des proches (78% et 84% de satisfaction contre 37% et 33%), sans pour autant que la vie ait été raccourcie (68 heures sous traitements contre 73 heures sous placebo; $p = 0,56$). L'autre avantage a résidé dans la rapidité de la réponse.

«*Quoi qu'il en soit, conclut David Hui, il est clair que l'on peut réaliser des études randomisées sur ce thème sensible. Cependant, avant d'appliquer ce traitement à une plus large échelle, il faudrait encore confirmer notre impression favorable au moyen d'une étude conduite dans plusieurs institutions. Cela dit, on peut retenir qu'en proposant ce traitement chez des patients choisis, on peut réduire de manière significative l'agitation de fin de vie et permettre aux proches une certaine sérénité dans ces circonstances difficiles.*»

CANCER DU CÔLON: IMPORTANCE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE (2)

Réduire le risque de récurrence est un vieux rêve, en particulier pour le cancer colorectal, pour lequel la Société Américaine du Cancer conseille depuis 2001 la consommation régulière de fruits, de légumes et de fibres tout en stimulant les patients à effectuer un exercice physique régulier. Malgré ces conseils, aucune étude digne de ce nom n'avait évalué l'impact de ces règles hygiéno-diététiques (que deviennent les patients qui suivent les recommandations?) sur la survie après cancer du côlon. L'étude CALGB 89803, qui avait enrôlé 1.264 patients avec cancer du côlon de stade III pour recevoir après chirurgie 6 mois de chimiothérapie, a récolté de manière prospective toutes les données utiles à une réponse à cette question. Après avoir constaté que 9% seulement des participants atteignaient le score maximal (5 ou 6) de respect



de ces recommandations et 26% le score minimal (0 ou 1), et après avoir analysé les décès après 7 ans de suivi (256 décès liés au cancer et 43 liés à d'autres causes), les auteurs ont pu conclure en une réduction de 51% du risque de décès et de 36% du risque de rechute lorsque les recommandations sont suivies. L'amélioration est encore plus manifeste en cas de consommation (très) modérée d'alcool (< 2 unités par jour chez les hommes et < 1 unité chez la femme).

DU YOGA POUR LES TROUBLES DU SOMMEIL ET LA FATIGUE? (3)

Troubles du sommeil et fatigue altèrent considérablement la qualité de vie de la majorité des patients en cours de traitement ou après celui-ci. C'est dans ce cadre que Po-Ju Lin et son équipe ont enrôlé 321 patients (168 dans le groupe expérimental et 153 dans le groupe contrôle) souffrant d'un cancer dans une étude portant sur les bénéfices potentiels du yoga. Premier constat: l'adhérence au programme a été excellente (86% des patients ont effectué au moins 5 séances!). Deuxième constat: les résultats ont été à la hauteur des espérances, avec une amélioration significative du sommeil, de la vigilance diurne (mesurée par une réduction de durée de la sieste) et de la fatigue. Troisième constat: 22% des effets du yoga sur la fatigue sont la conséquence de l'effet sur la qualité du sommeil et 37% de l'action du yoga sur la vigilance diurne. Expliquer cet effet n'est pas simple, mais les auteurs suggèrent malgré tout que c'est par l'amélioration des rythmes circadiens, et donc par la réduction des phénomènes inflammatoires sous-jacents, que le yoga exerce ses effets bénéfiques.

ET QUE PENSER DU GINSENG? (4)

C'est une évaluation de l'effet du ginseng rouge coréen – qui contient plusieurs variétés de ginseng, dont le Panax ginseng – sur la fatigue qu'a proposée une équipe sud-coréenne. Ils ont suivi à cet effet 438 patients traités par chimiothérapie pour un cancer du côlon qui ont reçu du ginseng à raison de 1g 2x/jour ou un placebo. Le ginseng a eu une efficacité significative sur les divers items du score *Brief Fatigue Index*, un bénéfice qui se marquait surtout chez les femmes et les patients âgés de plus de 60 ans. Cette amélioration de la fatigue s'est accompagnée d'une réduction significative du stress ressenti. Sur le plan de la tolérance, il faut noter que 4 cas de neutropénie fébrile ont été rapportés sous ginseng (un seul sous placebo) sans que cela puisse être expliqué.

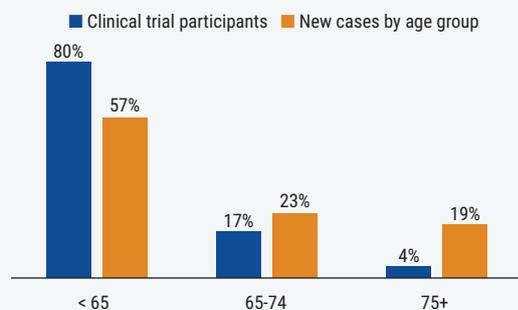
LA GÉRIATRIE: LA GRANDE OUBLIÉE DES ÉTUDES?

- Sur les 1.700.000 personnes atteintes d'un cancer chaque année aux États-Unis, 3% sont enrôlées dans des essais cliniques. Mais ces patients sont plus jeunes

Figure 1:

Relation entre fréquence du cancer et proportion de patientes incluses dans les études cliniques pour le cancer du sein.

Elderly patients with lung cancer enrolled on FDA registration trials compared with new cases by age group

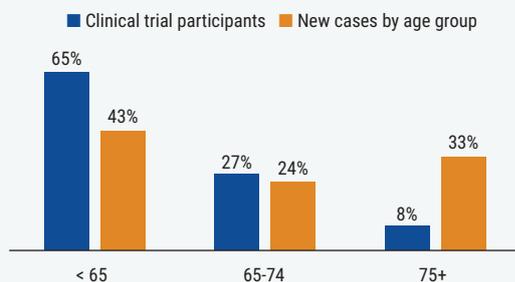


FDA registration trials 2005-2015
SEER 18 2010-2014, all races, both sexes

Figure 2:

Relation entre fréquence du cancer et proportion de patients inclus dans les études cliniques pour le cancer du côlon.

Elderly patients with colorectal cancer enrolled on FDA registration trials compared with new cases by age group

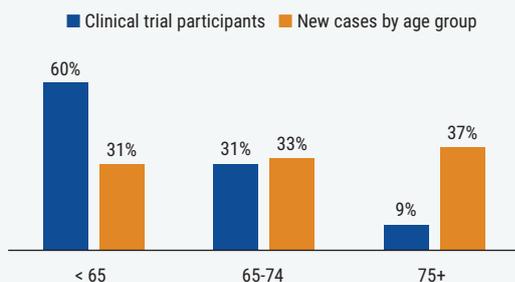


FDA registration trials 2005-2015
SEER 18 2010-2014, all races, both sexes

Figure 3:

Relation entre fréquence du cancer et proportion de patients inclus dans les études cliniques pour le cancer du poumon.

Elderly patients with breast cancer enrolled on FDA registration trials compared with new cases by age group



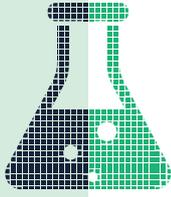
FDA registration trials 2005-2015
SEER 18 2010-2014, all races, females

que la moyenne, en meilleur état général et d'origine caucasienne pour la plupart... Et ce constat est particulièrement frappant pour les cancers du sein (Figure 1), du côlon (Figure 2) et du poumon (Figure 3). De manière étonnante, c'est l'inverse qui est constaté pour le cancer de la prostate (5).

- C'est dans ce contexte également que l'on peut constater avec Lore Decoster (UZ Brussel) la valeur et l'intérêt du *geriatric assessment* (GA) chez les patients âgés souffrant d'un cancer. Cette évaluation – qui analyse 10 domaines (statut social, statut fonctionnel, chutes, fatigue, douleur, cognition, dépression, nutrition, comorbidités, polypharmacie) – est effectuée dans notre pays lorsque le score G8 est anormal (< 14/17). Pour rappel, ce G8 apprécie l'appétit, la mobilité, le poids et son évolution, la motricité, la perception qu'a le patient de son état de santé, l'âge et les prises médicamenteuses. Dans une analyse portant sur les données de 22 centres, 5.907 des 8.451 patients éligibles avaient un score G8 anormal. Des données du GA sont disponibles pour 5.838 d'entre eux. Parmi eux, 79% se sont vu proposer des recommandations gériatriques spécifiques, qui ont été suivies par 69% d'entre eux (n = 2.874) (6).
- Ce sont essentiellement les patients âgés qui présentent un cancer colorectal, et les recommandations soulignent l'intérêt de les suivre de près ensuite en prévention d'une récurrence. Cependant, si l'on sait que le 5-fluorouracil engendre une dysfonction endothéliale aiguë importante, on ne dispose que de peu de données sur le risque cardiovasculaire à plus long terme. L'analyse d'un registre américain a permis à Kelly Kenzick de constater que chez les patients indemnes de toute affection cardiovasculaire au moment du diagnostic d'un cancer colorectal, le risque cardiovasculaire est de 73% à 10 ans (contre 53% dans la population générale) et le risque d'insuffisance cardiaque de 47% (contre 43%), un risque plus marqué au cours des 2 premières années qui suivent le traitement, et en cas de traitement par 5-fluorouracil. Les patients les plus âgés, les patients diabétiques, hypertendus ou avec insuffisance rénale ont un risque encore supérieur (7). ■

Références

1. Hui D, et al. ASCO 2017. Abstract#10003.
2. Van Blarigan E, et al. Abstract#10006.
3. Lin P, et al. ASCO 2017. Abstract#10007.
4. Kim Y, et al. ASCO 2017. Abstract#10008.
5. Singh H, et al. ASCO 2017. Abstract#10009.
6. Decoster L, et al. ASCO 2017. Abstract#10010.
7. Kenzick K, et al. ASCO 2017. Abstract#10011.



ESPACE
PHARMA

PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

Les multiples raisons pour penser à la polypill

D'après un dossier de presse à l'initiative de Therabel

Les maladies cardiovasculaires sont toujours une cause majeure de morbidité et de mortalité. Leur prévention médicamenteuse demeure toutefois insuffisante, notamment en raison d'un manque d'adhésion thérapeutique. Comme le montrent désormais plusieurs études, la polypill contribue à remédier à cette situation. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en reconnaît la valeur ajoutée.

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité en Belgique. Ce risque de décès concerne au premier chef les sujets qui ont des antécédents cardiovasculaires, population au sein de laquelle des mesures de prévention efficaces sont prépondérantes: 75% des patients ayant eu un infarctus du myocarde présentent un nouvel épisode dans les 3 ans (1).

Outre les mesures hygiéno-diététiques, les agents médicamenteux sont des acteurs majeurs en prévention secondaire dès lors qu'ils permettent de réduire de 71% le risque de décès (2).

PEUT MIEUX FAIRE

Pour qu'une prévention médicamenteuse soit efficace, il faut toutefois qu'elle couvre 80% du temps (3). Or, l'observance laisse très souvent à désirer. Les traitements prescrits ne sont suivis de manière adéquate que dans 60% des cas (4). Dans l'étude EUROASPIRE IV, il apparaît que 40% des sujets avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de pontage coronarien n'atteignent pas un contrôle tensionnel adéquat (5). Quant au taux de LDL-cholestérol, il n'est pas suffisamment contrôlé chez plus de 80% des malades. Très souvent, les patients ne sont pas conscients du risque auquel ils s'exposent: une enquête menée en Belgique révèle que 80% d'entre eux estiment suivre correctement leur traitement (6).

PLUS SIMPLE, PLUS EFFICACE

La complexité du traitement contribue largement à cette situation (7). Le nombre de prises quotidiennes est ainsi inversement corrélé à l'observance tandis que celle-ci s'améliore pour les schémas simples avec réduction du nombre de prises (8, 9).

La polypill s'inscrit dans ce contexte. Combinaison à dose fixe d'une statine, d'un anti-hypertenseur et d'acide acétylsalicylique, la polypill est approuvée en Belgique comme traitement de prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. Solution simple, efficace et innovante, elle combine plusieurs composants actifs en une seule gélule et permet de contrôler simultanément plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire.

Comme le montre l'étude FOCUS, comparée avec la prise séparée des différents composants, la polypill augmente de 22% le nombre de patients dont l'adhésion thérapeutique est optimale (10). Elle contribue également à réduire les risques liés à la polypharmacie: erreurs de dosage, interruptions momentanées du traitement par manque de comprimés en réserve, phénomène fréquent lorsque le nombre de comprimés par boîte varie... (11).

CE QUE LES PATIENTS EN DISENT

La valeur ajoutée de la polypill dans la prévention des maladies cardiovasculaires est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (12). Malgré cela, l'utilisation de la polypill demeure peu répandue. Certains médecins évoquent un manque de flexibilité susceptible d'entraver une approche individualisée. La polypill existe toutefois sous forme de trois dosages différents.

Les patients quant à eux lui accordent leur préférence dès lors qu'elle permet de diminuer le nombre de prises (13): l'enquête menée en Belgique nous apprend que la moitié des patients estiment que la diminution du nombre de prises aurait un effet bénéfique sur leur adhésion thérapeutique (6). Enfin, sur le plan pharmaco-économique, la polypill est moins coûteuse que les traitements séparés, pour le patient et pour la société. Les motifs pour y recourir sont donc multiples.

Références

1. Andres E, et al. Rev Esp Cardiol 2012; 65:401-2.
2. Hippisley-Cox J, et al. BMJ 2005; 330:1059-63.
3. Bansilal S, et al. J Am Coll Cardiol 2016;68:789-801.
4. Chowdhury R, et al. Eur Heart J 2013; 34:2940-8.
5. Kotseva K, et al. Eur J Prev Cardiol 2016;23:636-48.
6. Enquête menée par Market Probe, commanditée par Therabel, en mars 2017.
7. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ (Accessed 2016/07/26).
8. Piepoli M, et al. Eur Heart J 2016;37:2315-81.
9. Claxton A, et al. Clin Ther 2001;23:1296-310.
10. Castellano J, et al. J Am Coll Cardiol 2014;64:2071-82.
11. Von Lueder T, et al. Heart Fail Clin 2014;10:367-72.
12. Castellano J, et al. Can J Cardiol 2014;30:520-6.
13. Laba T, et al. Ann Pharmacother 2015;49:528-39.



LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2: ENTRE CASSE-TÊTE ET OPPORTUNITÉS

PARTIE II: LE PRÉSENT

Dr Ides M. Colin

Service d'Endocrinologie-diabétologie, CHR Mons-Hainaut

La vie du diabétologue n'a jamais été aussi compliquée et passionnante. Nous disposons maintenant – et la tendance ne fera que s'accroître – d'outils thérapeutiques innovants, aux profils d'action et de sécurité largement supérieurs à tout ce que nous avons connu jusqu'à présent. Ces nouveaux outils exigent cependant de leurs utilisateurs une connaissance approfondie de leurs propriétés. L'objectif est de dégager des stratégies thérapeutiques nouvelles dont on sait qu'elles seront nécessairement ciselées en fonction des caractéristiques propres de chaque patient. Le questionnement doit également être pharmaco-économique à un moment où les moyens financiers se raréfient. C'est à ce parcours de réflexions que cet article de mise au point invite le lecteur à participer.

LE PRÉSENT: ESPOIR ET RÉASSURANCE

On mesure dès lors le degré de fébrilité, d'enthousiasme, presque d'euphorie qui s'empara des participants au congrès de l'EASD en septembre 2015 à Stockholm, lorsque furent présentés les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME (9). Il s'agit d'un essai clinique multicentrique, international, randomisé, en double aveugle, contre placebo, construit sur le schéma expérimental standard exigé par les agences du médicament. La molécule d'intérêt, en l'occurrence l'empagliflozine (Jardiance®), était comparée à un placebo, mais en «add-on» à d'autres traitements hypoglycémifiants, qui étaient par ailleurs susceptibles d'être intensifiés dans le cadre des recommandations. Cette étude fut menée sur plus de 7.000 sujets diabétiques à haut risque cardiovasculaire – en prévention secondaire, donc – et recevant un traitement optimal à cet effet (en particulier par statines). Il y fut montré, par rapport au placebo, une réduction modérée, mais significative,

de 14% du risque du critère d'évaluation composite primaire (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortels et AVC non mortels), ainsi qu'une diminution plus spectaculaire de 38% de la mortalité cardiovasculaire et de 32% de la mortalité totale (signifiant que pour 1 décès évité, il faut traiter 39 patients durant 3 ans). Des résultats d'autant plus étonnants que les effets cardioprotecteurs apparaissaient immédiatement quelques semaines après l'initiation du traitement pour le critère composite principal, la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et dès la fin de la première année pour la mortalité toutes causes. Ces données ont évidemment suscité beaucoup d'enthousiasme, mais aussi de nombreuses questions quant au mode spécifique d'action de la molécule et du fait qu'il découle ou non d'un effet de classe (**Figure 5**). En ce qui concerne ce dernier point, la présentation à la mi-juin à San Diego lors du congrès de l'ADA (*American Diabetes Association*) des résultats combinés des essais CANVAS et

Figure 5:

Principaux résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME démontrant, par rapport au placebo, une réduction de 14% du risque du critère d'évaluation primaire composite (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortels et AVC non mortels), de 38% de la mortalité cardiovasculaire et de 32% de la mortalité totale. Il est à noter que les courbes divergent très vite, quelques semaines à peine après l'initiation du traitement par empagliflozine (9).

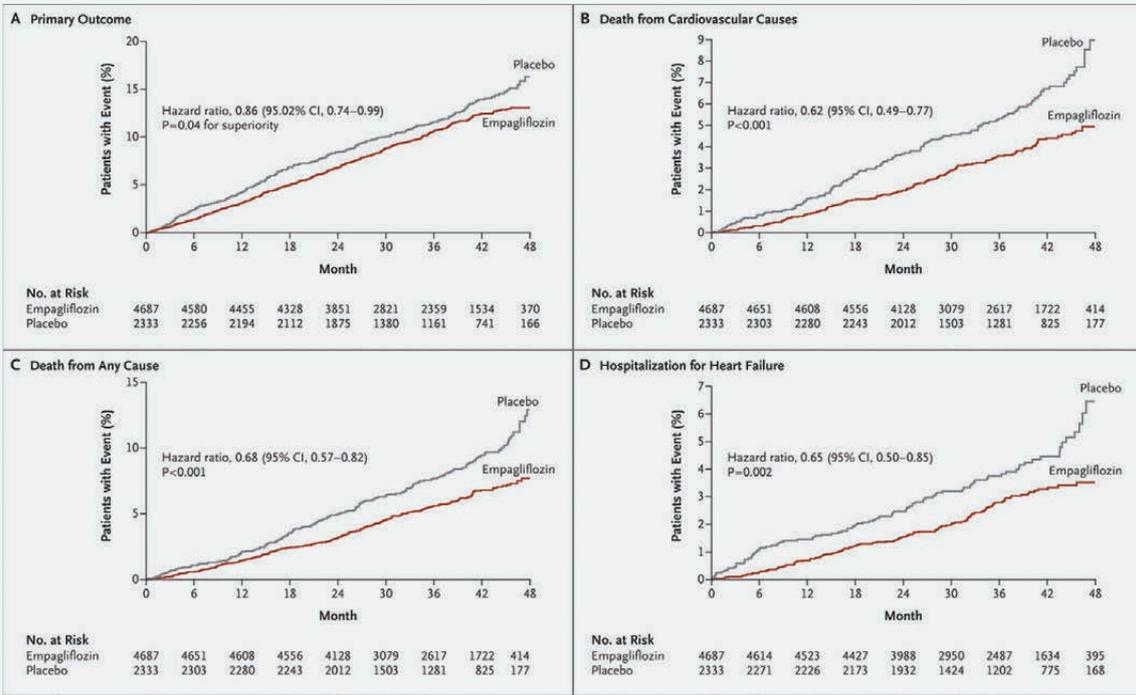
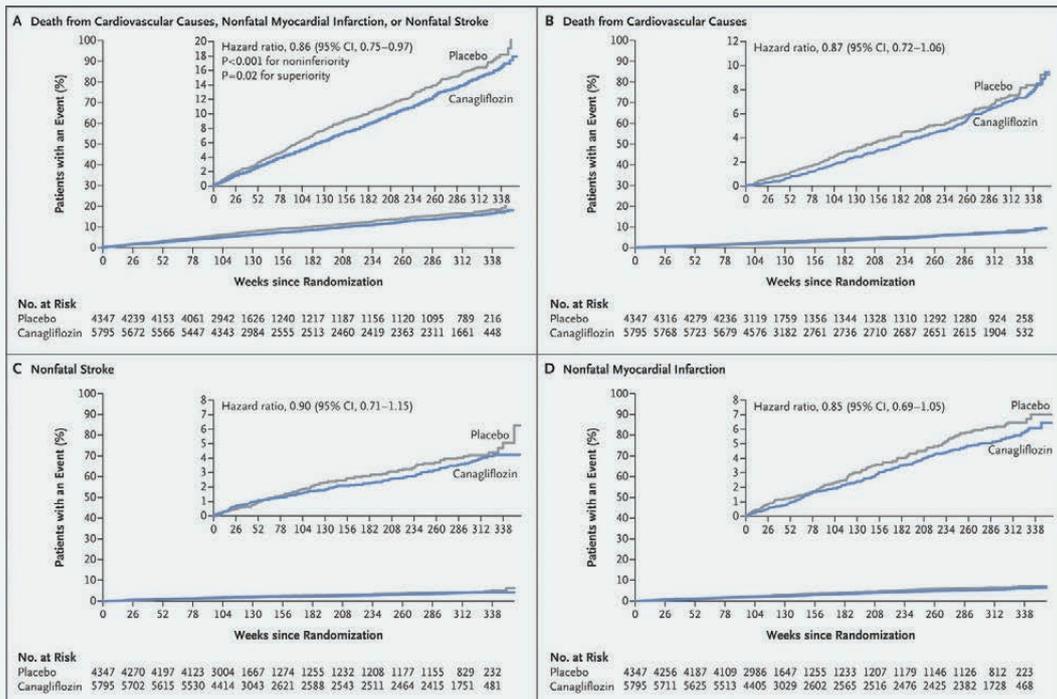


Figure 6:

Principaux résultats de l'étude CANVAS montrant que la canagliflozine réduit de 14% le risque du critère d'évaluation primaire composite (10). On observe en outre une réduction variant entre 10 et 15% de chacun des critères d'évaluation considérés séparément.



CANVAS-R qui ont porté sur plus de 10.000 patients (publiés immédiatement dans le NEJM), permet de conforter l'hypothèse de l'effet de classe (10). Il en est ressorti que la canagliflozine (Invokana®) réduit aussi de manière significative de 14% le risque cardiovasculaire évalué par le critère composite reprenant les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non mortels et les AVC non mortels (avec une supériorité démontrée par rapport au placebo avec un «p» = 0,0158) (Figure 6). À l'opposé d'EMPA-REG-OUTCOME, dans lequel tous les sujets étaient atteints de pathologies cardiovasculaires, seuls deux tiers de ceux de CANVAS l'étaient. D'après les auteurs de l'étude, l'utilisation de la canagliflozine chez 1.000 patients durant une période de 5 ans éviterait 23 événements cardiovasculaires graves.

En agissant comme inhibiteur des co-transporteurs SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter-2*) situés dans le tube proximal du néphron, la classe des gliflozines (SGLT-2i) (d'autres molécules sont actuellement en développement, dont l'ertugliflozine), agit sur la glycémie par le biais d'une augmentation de la glucosurie, en bridant la résorption rénale du glucose. Ce faisant, la fuite des calories s'accompagne d'une perte pondérale modérée. Ce mode d'action explique le risque quasi nul d'hypoglycémie associé à son utilisation et le fait que les gliflozines peuvent être introduites dans l'arsenal thérapeutique à n'importe quel stade d'évolution de la maladie.

Compte tenu du design des études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS, il est logique de prétendre que l'effet cardioprotecteur ne soit pas lié à l'effet hypoglycémiant des gliflozines, lequel est, dans cette configuration spécifique, somme

toute, assez marginal. En fait, les spéculations vont toujours bon train concernant les mécanismes physiopathologiques de la cardioprotection induite par les gliflozines. On invoque bien entendu leur effet natriurétique et de diurèse osmotique avec, comme corollaire, la réduction de pression artérielle. Mais cette explication n'est pas suffisante. Parmi d'autres, la perte de poids, la baisse de l'uricémie, la réduction de l'activité sympathique, l'augmentation des taux plasmatiques de glucagon sont autant d'autres hypothèses fréquemment évoquées pour expliquer l'effet cardioprotecteur. Enfin, l'hypothèse d'une réorientation du métabolisme des cellules cardiaques et rénales en faveur de l'utilisation préférentielle des corps cétoniques, dont le rendement énergétique est supérieur à celui des glucides et des lipides, semble aussi faire du sens. La réponse à cette question se trouve probablement dans une combinaison de tous ces effets (11, 12).

On attend par ailleurs aussi avec beaucoup d'intérêt les résultats du dernier essai clinique en la matière avec la dapagliflozine (Forxiga®) (étude DECLARE-TIMI 58, en 2018), qui devraient permettre de trancher définitivement la question de savoir si les effets bénéfiques cardiovasculaires observés dans EMPA-REG OUTCOME et CANVAS résultent ou non d'un effet de classe.

En sus de la protection cardiovasculaire, une sous-analyse préspecifiée d'EMPA-REG OUTCOME a montré chez 525 patients sous empagliflozine une diminution de 39% du risque d'apparition ou d'aggravation d'une néphropathie diabétique, de 44% du risque de doublement de la créatinine, et de 55% de suppléance rénale (dialyse ou transplantation rénale, même si peu de patients étaient ici concernés). Ces

PARACETABS®

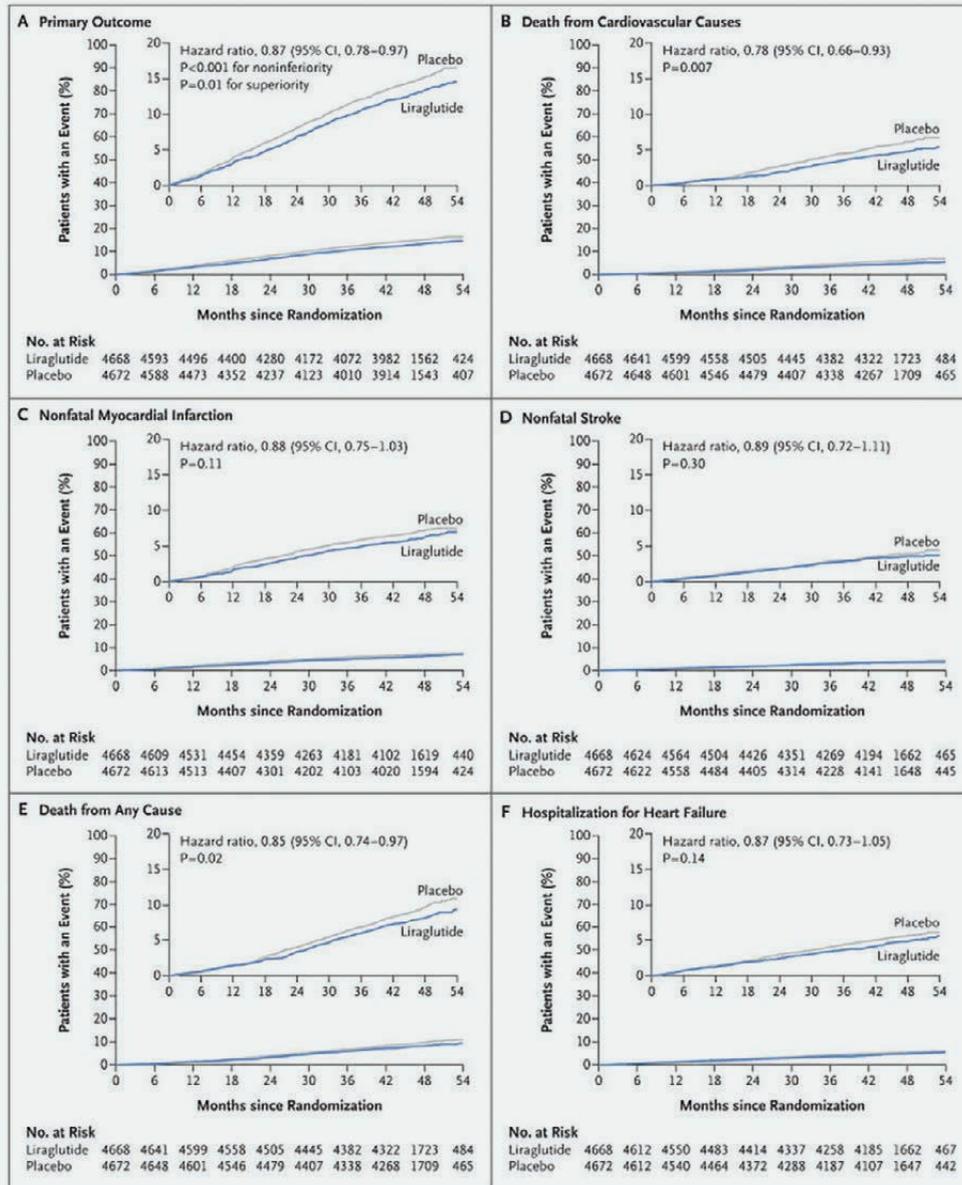
PARACETABS® FORTE

Paracetamol

APOTEX

Figure 7:

Principaux résultats de l'étude LEADER montrant que le liraglutide réduit de 13% le risque du critère d'évaluation primaire composite et de 22% les décès d'origine cardiovasculaire (14). On observe en outre une réduction significative de 15% des décès toutes causes. Il existe enfin une tendance (non significative cependant) à la réduction du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.



résultats furent obtenus en dépit du fait que plus de 80% des patients recevaient déjà un IEC ou un sartan. Ici, le mode d'action pourrait passer par une baisse de la pression capillaire glomérulaire due au mécanisme de feedback tubulo-glomérulaire. Ce dernier a pour effet de réduire l'hyperfiltration glomérulaire, un facteur déterminant de la dégradation de la fonction rénale du sujet diabétique (13). Des effets bénéfiques similaires en termes de fonction rénale, avec une réduction de 40% du risque d'aggravation de la fonction rénale, furent par ailleurs rapportés dans l'étude CANVAS (10).

Début décembre 2016, dans la suite de la publication d'EMPA-REG OUTCOME, la FDA a publié un communiqué

dans lequel elle précise que l'empagliflozine est désormais indiquée pour «réduire le risque de décès cardiovasculaires chez les patients adultes diabétiques de type 2 avec des antécédents cardiovasculaires». Il s'agit donc d'une nouvelle indication pour cette molécule. Quelques jours plus tard, à la mi-décembre, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA recommandait de son côté, mais plus prudemment, de modifier la notice de l'empagliflozine pour y mentionner ses bénéfices sur le plan cardiovasculaire.

L'engouement ne s'est pas arrêté là puisque des résultats tout aussi spectaculaires furent rapportés avec le liraglutide (Victoza®) (étude LEADER) (14) et le semaglutide (pas encore



Aidez vos patients à retrouver confiance en leur sommeil.

Stilnoct®



SABE.ZOO.17.03.0128

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT STILNOCT 10 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Zolpidem hémi tartrate 10 mg Excipients: Chaque comprimé pelliculé de Stilnoct contient 90,4 mg lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Les comprimés sont blancs, oblongs et ont une barre de cassure. **4. DONNÉES CLINIQUES** **4.1. Indications thérapeutiques** Le zolpidem est indiqué pour le traitement à court terme de l'insomnie chez les adultes dans les situations où l'insomnie est débilante ou cause une détresse sévère chez le patient. Cependant, tous les troubles de sommeil ne nécessitent pas un traitement hypnotique; ceux qui sont la conséquence d'une maladie physique ou mentale peuvent être soulagés par un traitement spécifique de la maladie en question. **4.2. Posologie et mode d'administration** Comme pour tous les hypnotiques une utilisation à long terme du zolpidem n'est pas recommandée. Le traitement doit être aussi court que possible. En général, la durée du traitement varie de quelques jours à 2 semaines avec un maximum de 4 semaines, y compris la période de sevrage. Le mode de sevrage doit être adapté individuellement. Dans certains cas, un allongement de la durée maximum de traitement peut être nécessaire. Alors, il est nécessaire aussi de réévaluer la situation clinique du patient. **Posologie** Le traitement doit être pris en une seule prise et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit. La dose journalière recommandée pour les adultes est de 10 mg. La prise doit avoir lieu immédiatement au moment du coucher. Le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 10 mg ne doit pas être dépassée. **Groupes spécifiques** **Patients âgés**: Dans la mesure où les patients âgés ou infirmes peuvent être particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, chez ces personnes, une dose de 5 mg est recommandée. La dose totale de STILNOCT ne dépassera pas 10 mg pour cette catégorie de patients. **Population pédiatrique**: Le zolpidem n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes dans ce groupe d'âge. Les preuves disponibles issues d'essais cliniques contrôlés par placebo sont présentées à la rubrique 5.1. **Insuffisance hépatique**: Dans la mesure où la clearance et le métabolisme du zolpidem sont diminués dans l'insuffisance hépatique, la posologie doit commencer par 5 mg chez les insuffisants hépatiques avec une attention particulière chez les personnes âgées. Chez les adultes (moins de 65 ans), la posologie peut être augmentée à 10 mg seulement si la réponse clinique est insuffisante et si le médicament est bien toléré. **Mode d'administration STILNOCT** agit rapidement. Il doit donc être pris immédiatement avant d'aller au lit ou au lit. **4.3. Contre-indications** STILNOCT ne doit pas être administré dans les cas suivants: hypersensibilité au zolpidem ou à l'un des constituants non actifs du médicament; - insuffisance hépatique grave; - insuffisance respiratoire aiguë et/ou sévère. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **MISES EN GARDE**: Il est demandé au médecin d'informer le patient sur les risques liés à l'utilisation d'hypnotiques et d'examiner avec lui/elle les traitements alternatifs non pharmacologiques. Le zolpidem doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant du syndrome d'apnée du sommeil et de myasthénie grave. **Insuffisance respiratoire**: Dans la mesure où les hypnotiques peuvent déprimer la fonction respiratoire, une attention particulière est à observer chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise (voir rubrique 4.8). **Insuffisance hépatique**: En cas d'insuffisance hépatique grave les hypnotiques comme le zolpidem ne sont pas indiqués car ils peuvent précipiter une encéphalopathie (voir 4.2. Posologie et mode d'administration). Se reporter aux recommandations de posologie. **PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI** **Informations générales** La cause de l'insomnie doit être identifiée, dans la mesure du possible. Les facteurs sous-jacents sont à traiter avant de prescrire un hypnotique. Ne pas réussir à résoudre l'insomnie après 7 à 14 jours de traitement, peut indiquer l'existence d'une attente primaire psychiatrique ou physique et le patient doit être soigneusement ré-évalué, à intervalles réguliers. Le médecin prescripteur doit tenir compte des informations générales ci-dessous, concernant les effets consécutifs à l'administration des benzodiazépines ou des autres agents hypnotiques. **Effets indésirables**: Se reporter aux recommandations de posologie. Il existe un risque de chute et/ou de blessures en particulier chez les patients âgés s'ils se lèvent la nuit. **Patients de pédiatrie**: La tolérance et l'efficacité du zolpidem n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Dans une étude de 8 semaines en pédiatrie (patients âgés de 6 à 17 ans), avec insomnie associée au trouble de déficit d'attention/ou hyperactivité (TDAH), des troubles psychiatriques et du système nerveux comprenant les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés au cours du traitement par le zolpidem versus placebo. Ils incluaient vertiges (23,5% vs. 1,5%), céphalées (12,5% vs. 9,2%) et hallucinations (7,4% vs. 0%). (voir Posologie et mode d'administration). **Maladies psychiatriques**: Les hypnotiques tels que le zolpidem ne sont pas recommandés comme traitement de première intention, dans les maladies psychiatriques. **Aménagez les sédatifs/hypnotiques** tels que le zolpidem, peuvent induire une amnésie antérograde. Cet effet survient le plus souvent plusieurs heures après l'ingestion du produit. Pour diminuer ce risque, les patients doivent s'assurer qu'ils pourront avoir une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures (voir rubrique 4.8). **Altérations des fonctions physiologiques** Le risque d'altération des fonctions psychomotrices, dont l'aptitude à conduire, augmentée dans les situations suivantes: - prise de ce médicament moins de 8 heures avant d'exercer une activité qui requiert une vigilance (voir rubrique 4.7); - prise d'un supplément à la dose recommandée; - administration avec d'autres déresseurs du système nerveux central; d'autres molécules qui augmentent les concentrations sanguines de zolpidem, ou avec de l'alcool ou encore des substances illicites (voir rubrique 4.5). Zolpidem doit être pris en une seule prise immédiatement au moment du coucher et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit. **Dépression**: Comme pour les autres médicaments sédatifs/hypnotiques, le zolpidem doit être utilisé avec précaution chez les patients qui présentent des symptômes de dépression. En raison du risque de surdosage intentionnel chez de tels patients, le plus faible traitement possible de zolpidem doit leur être fourni. Une dépression préexistante peut être démasquée pendant l'utilisation du zolpidem. Comme l'insomnie peut être un symptôme de dépression, le patient doit être ré-évalué si l'insomnie persiste. **Autres réactions psychiatriques et à paradoxales**: Il est connu que des réactions telles que nervosité, aggravation de l'insomnie, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, cauchemars, hallucinations, psychoses, somnambulisme, comportement anormal, et autres troubles du comportement peuvent survenir avec les sédatifs/hypnotiques tels que le zolpidem. En cas de survenue de ces réactions, l'utilisation du produit doit être arrêtée. Ces réactions sont plus fréquentes chez le sujet âgé. **Somnambulisme et comportements associés**: Le déambulation durant le sommeil et d'autres comportements associés comme la conduite de véhicule durant le sommeil, la paréolite ou la consommation de nourriture, un appel téléphonique, un acte sexuel, sans souvenir de ces actions, ont été rapportés chez des patients ayant pris du zolpidem et incomplètement réveillés. L'usage d'alcool ou d'autres déresseurs du système nerveux central avec le zolpidem semble augmenter le risque d'apparition de tels comportements ainsi que l'utilisation de doses de zolpidem dépassant la dose maximale recommandée. L'arrêt du zolpidem doit être fermement envisagé chez les patients qui rapportent ce type de comportement (par exemple, conduite de véhicule durant le sommeil), en raison du risque pour eux-mêmes et pour autrui. (voir Interactions, alcool et effets indésirables; troubles psychiatriques) **Autres**: Une certaine perte d'efficacité de l'action hypnotique des médicaments hypnotiques/sédatifs peut se développer après l'utilisation répétée pendant quelques semaines. **Dépendance**: L'utilisation de sédatifs/hypnotiques tels que le zolpidem peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique à ces médicaments. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement, il est également plus important chez les patients avec des antécédents d'abus d'alcool et/ou de drogue. Ces patients sont à surveiller étroitement quand ils reçoivent des hypnotiques. Une fois qu'une dépendance physique s'est développée, l'arrêt brutal du traitement sera associé à des symptômes de sevrage. Ceux-ci peuvent être: céphalées ou douleur musculaire, anxiété extrême et tension, nervosité, confusion, irritabilité et insomnie. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir, manque de réalisme, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement ou picotement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, ou bruit et au contact physique, hallucinations et convulsions épileptiques. **Insomnie de rebond**: À l'arrêt d'un traitement hypnotique, un syndrome de rebond transitoire peut survenir au cours duquel les symptômes qui ont conduit à l'administration d'agents sédatifs/hypnotiques peuvent être aggravés. Il peut être accompagné d'autres fonctions incluant des mouvements d'humeur, de l'anxiété et/ou de la nervosité. Il est important que le patient soit informé de la possibilité de ce phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété que de tels symptômes ne surviennent quand le produit sera arrêté. Dans la mesure où le risque de symptômes de sevrage ou de phénomène de rebond est plus grand après un arrêt brutal du traitement, il est recommandé de stopper le traitement en réduisant la dose par étapes successives. Dans les cas d'agents sédatifs/hypnotiques à courte durée d'action, il existe des indications selon lesquelles les symptômes de sevrage peuvent se manifester pendant l'intervalle de dosage. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. (maladies héréditaires rares). **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction** **Alcool**: La consommation simultanée d'alcool n'est pas recommandée: l'effet sédatif peut être accentué en cas d'utilisation de STILNOCT avec l'alcool, affectant la conduite de véhicules et de machines. **Déresseurs du système nerveux central**: Le renforcement de l'effet déresseur peut se produire en cas d'usage concomitant d'anesthésiques (neuroleptiques), hypnotiques, anxiolytiques/sédatifs, antidépresseurs, analgésiques narcotiques, antiepileptiques, anesthésiques et antihistaminiques sédatifs. Majoration de la dépression centrale en cas de prise concomitante. Augmentation possible de la somnolence et de l'altération des fonctions psychomotrices le lendemain de la prise. L'altération de la vigilance peut rendre dangereux la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubriques 4.4 et 4.7). Des cas isolés d'interaction visuelle ont été rapportés chez les patients prenant du zolpidem en association avec des antidépresseurs comme le bupropion, le desipramine, la fluoxétine, la sertraline et la venlafaxine. L'administration concomitante de la fluoxétine peut augmenter le niveau sanguin de zolpidem. Il existe un risque accru de psychoses lors de l'utilisation concomitante d'acide valproïque. Dans les cas des antipsychotiques neuroleptiques, l'accroissement de l'euphorie peut augmenter l'état de dépendance psychologique. **Inhibiteurs et inducteurs du CYP450**: L'activité de certains hypnotiques peut être renforcée par les inhibiteurs du cytochrome P450. Le zolpidem est métabolisé par plusieurs enzymes hépatiques cytochromes P450: principalement le CYP3A4, le CYP1A2 contribue également dans une moindre proportion à ce métabolisme. L'effet pharmacodynamique du zolpidem est diminué lors de l'administration concomitante de rifampicine (inducteur du CYP3A4), une diminution de l'effet du zolpidem ne peut pas non plus être exclue en cas de prise simultanée d'autres médicaments ou de prise simultanée de l'alcool et de la carbamazépine. La co-administration du zolpidem avec le kétocazole (200 mg/jour) ou puissant inhibiteur du CYP3A4 a prolongé la demi-vie d'élimination de zolpidem, augmenté l'aire sous la courbe (AUC) et diminué la clearance orale apparente par comparaison au zolpidem administré avec placebo. L'AUC totale pour le zolpidem a été peu augmentée en co-administration avec le kétocazole, dans un facteur de 1,83 comparé au zolpidem seul. L'ajustement d'une posologie de routine pour le zolpidem n'est pas jugée nécessaire, mais le patient doit être informé que l'usage du zolpidem avec le kétocazole peut renforcer les effets sédatifs. Par contre, il a été démontré que d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (itraconazole et fluconazole) ne modifient pas significativement la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie du zolpidem. Il peut recommander la prudence lors de l'association de STILNOCT aux hypoglycémiques et aux sels de lithium. On n'a pas observé d'interactions pharmacocinétiques significatives avec les médicaments suivants: warfarine, digoxine et ranitidine. L'administration concomitante de la ciprofloxacine peut augmenter le niveau sanguin de zolpidem. L'utilisation simultanée est déconseillée. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** **Fertilité**: Basé sur des données disponibles non cliniques, le zolpidem n'affecte pas la fertilité dans le rat. **Grossesse**: Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du zolpidem pendant la grossesse. Il n'y a pas ou très peu de données disponibles sur le zolpidem chez des patientes pendant la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes directs ou indirects en ce qui concerne une toxicité au niveau de la reproduction. Si le produit est prescrit chez une femme susceptible d'être enceinte, il est nécessaire de lui recommander de contacter son médecin si elle désire une grossesse ou suspecte qu'elle est enceinte. De plus, les enfants nés de mères ayant pris des agents sédatifs/hypnotiques pendant les dernières périodes de la grossesse, peuvent développer une dépendance physique et sont à risque de développer des symptômes de sevrage dans la période post-natale. Si le zolpidem est administré pendant la dernière phase de la grossesse ou pendant le travail, des effets sur le nouveau-né tels que hypothermie, hypotonie, dépression respiratoire modérée, peuvent survenir en rapport avec l'activité pharmacologique du produit. Des cas de dépression respiratoire néonatale sévère ont été rapportés quand le zolpidem a été utilisé en fin de grossesse avec d'autres déresseurs du système nerveux central. **Allaitement**: Bien que le passage du zolpidem dans le lait maternel soit faible, son usage pendant l'allaitement n'est pas recommandé. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Stilnoct peut influer de façon conséquente l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Présents les conducteurs de véhicules et les utilisateurs des machines, comme avec tout autre hypnotique, du risque possible de somnolence, d'allongement du temps de réaction, de vertiges, de torpeur, de vision floue ou double, et d'une diminution de la vigilance ainsi que d'une altération de la conduite le matin suivant la prise du traitement (voir rubrique 4.8). Afin de minimiser ce risque, une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures est recommandée entre la prise de zolpidem et la conduite automobile, l'utilisation des machines ou tout travail en hauteur. L'altération de l'aptitude à conduire et des comportements tels que l'endormissement ou volant sont apparus sous zolpidem utilisé seul à dose thérapeutique. De plus, ces phénomènes sont accentués par la prise concomitante d'alcool ou d'autres déresseurs du système nerveux central (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les patients doivent être informés de ne pas prendre d'alcool ou d'autres substances psychoactives lors d'un traitement par zolpidem. **4.8. Effets indésirables** Les taux de fréquence sont basés sur les effets suivants: $\geq 10\%$; Fréquent: $\geq 1\%$ et $< 10\%$; Peu fréquent: $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$; Rare: $> 0,01\%$ et $< 0,1\%$; Très rare: $< 0,01\%$ Indéterminé, ne peut être évalué sur la base des données disponibles. Les effets indésirables sont liés à la dose administrée, en particulier de certains effets sur le système nerveux central. Comme recommandé, ils devraient être moindres si le zolpidem est pris immédiatement avant d'aller au lit ou au lit. Leur fréquence est plus élevée chez les patients âgés. **Troubles du système immunitaire**: Fréquence indéterminée: oedème angio-neurotique. **Troubles psychiatriques**: **Effets indésirables**: hallucinations, agitation, cauchemars. **Peu fréquents**: état de confusion, irritabilité. **Fréquence indéterminée**: nervosité, agression, délire, colère, comportement anormal, somnambulisme, (voir Précautions: somnambulisme et comportements associés), dépendance (un syndrome de sevrage ou des effets de rebond peuvent survenir après l'arrêt du traitement), troubles de la libido, dépendance (voir rubrique 4.4). La plupart de ces effets indésirables psychiatriques relèvent de réactions paradoxales. **Troubles du système nerveux**: Fréquents: somnolence, maux de tête, vertiges, aggravation de l'insomnie, amnésie antérograde (les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié). **Fréquence indéterminée**: diminution du niveau de conscience. **Troubles oculaires**: **Peu fréquents**: diplopie. **Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux**: Fréquence indéterminée: dépression respiratoire (voir rubrique 4.4). **Troubles gastro-intestinaux**: Fréquents: diarrhée, nausée, vomissements, douleur abdominale. **Troubles hépatobiliaires**: Fréquence indéterminée: élévation des enzymes hépatiques. **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané**: Fréquence indéterminée: rash, prurit, urticaire, hyperhémie. **Troubles musculo-squelettiques et troubles du tissu de soutien**: Fréquence indéterminée: raideurs musculaires. **Infections et infections**: Fréquents: infections des voies respiratoires supérieures et/ou inférieures. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: Fréquent: fatigue. **Fréquence indéterminée**: troubles de la marche, ténacité au produit, chute. **Prédominant chez les patients âgés et quand le zolpidem n'est pas pris selon les recommandations de prescription**: **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 doivent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATON 1 Place Victor Horta, 40/ 48-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: aderes@medicines.gov.be. **4.9. Surdosage** **Symptômes**: Dans les rapports de cas de surdosage en zolpidem seul, l'altération de conscience va de la somnolence au coma. Dans les cas de surdosage impliquant le zolpidem seul ou associé à d'autres déresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool), une altération de la conscience jusqu'au coma et une symptomatologie grave, incluant des issues fatales ont été rapportées. **Traitement**: Un traitement symptomatique général et des mesures de soutien devront être instaurés. S'il n'est pas approprié de vider l'estomac, l'administration de charbon actif peut réduire l'absorption. L'usage de sédatifs doit être évité, même en cas d'agitation. L'utilisation de flumazénil peut être envisagée en cas de symptômes sévères. Cependant l'administration de flumazénil peut contribuer à la survenue de symptômes neurologiques (convulsions). L'injection rapide d'une forte dose de flumazénil (plus de 1 mg), est à éviter. L'usage du flumazénil est contre-indiqué dans les cas suivants: allergie ou intolérance connue à ce produit (ou aux benzodiazépines) - prise concomitante de tricycliques ou d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions - découverte d'anomalies à l'ECG, comme un allongement de l'espace QR ou de l'espace QT. Le zolpidem n'est pas dialysable. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique: hypnotique, code ATC: N05C F02 STILNOCT est une imidazopyridine à action hypnotique. Son effet est lié à une action agissante spécifique sur un site fonctionnel du complexe macromoléculaire du récepteur GABA-A ionophore chlore. Ce site (n) appartient à une sous-population de récepteurs impliqués dans différentes actions des benzodiazépines. Sur le plan pharmacologique, le zolpidem se différencie des hypnotiques benzodiazépines par ses propriétés hypnotiques sélectives: l'effet sédatif n'est pas associé à une action myorelaxante ou ataxique. Contrairement aux benzodiazépines, le zolpidem respecte l'architecture physiologique du sommeil et son activité n'induit pas le développement d'une tachyphylaxie après traitement répété. Sur le plan clinique, le zolpidem occurrent le délai d'endormissement, réduit le nombre de réveils, augmente la durée totale du sommeil. Ces effets sont associés à un profil électroencéphalographique caractéristique: les études d'enregistrement du sommeil n'ont ni induit que le zolpidem prolonge le stade I aussi bien que les stades de sommeil profond (III et IV). La quantité de sommeil profond, généralement réduite dès l'âge adulte et diminuée par les hypnotiques, est ramenée vers un niveau physiologique par le zolpidem. Les essais randomisés ont seulement démontré l'efficacité de zolpidem à la dose de 10 mg. Dans une étude randomisée en double aveugle menée chez 442 sujets volontaires sains âgés de moins de 65 ans présentant une insomnie transitoire, zolpidem à la dose de 10 mg a diminué le temps moyen d'endormissement de 10 mn par rapport au placebo, contre 3 mn pour le zolpidem utilisé à la dose de 5 mg. Dans une étude randomisée en double aveugle menée chez 114 patients non âgés présentant une insomnie chronique, zolpidem à la dose de 10 mg a diminué le temps moyen d'endormissement de 30 minutes par rapport au placebo, contre 15 minutes pour le zolpidem utilisé à la dose de 5 mg. Chez certains patients, une dose inférieure à 5 mg peut se révéler efficace. **Population pédiatrique**: la sécurité et l'efficacité du zolpidem n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Une étude randomisée contrôlée par placebo chez 201 enfants âgés de 6 à 17 ans souffrant d'insomnie associée à un trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) n'a pas réussi à démontrer l'efficacité du zolpidem à la dose de 0,25 mg/kg/jour (avec un maximum de 10 mg/jour) comparé au placebo. Les troubles psychiatriques et du système nerveux incluaient les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés avec le zolpidem par comparaison avec un placebo et comprises des vertiges (23,5% contre 1,5%), des céphalées (12,5% contre 9,2%) et des hallucinations (7,4% contre 0%) (voir rubrique 4.2). **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** Après administration orale, le zolpidem présente une biodisponibilité d'environ 70 % avec une concentration plasmatique maximale atteinte entre 0,5 et 3 heures. Aux doses thérapeutiques, son pharmacocinétique est linéaire. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 72 %. La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 2,4 heures (0,7 - 3,5 heures). Le zolpidem est excrété sous forme de métabolites inactifs, dans les urines (56 %) et les fèces (37 %). Le profil pharmacocinétique ne diffère pas selon l'origine ethnique des sujets traités, ni selon le sexe et la dose est pondérée par le poids. Chez le sujet âgé, une diminution de la clearance est observée. La concentration au pic est quantifiée d'environ 50 % sans qu'il y ait d'allongement significatif de la plasmie (3 heures en moyenne). Chez les insuffisants rénaux, dialysés ou non, on observe une augmentation du volume de distribution. Les autres paramètres cinétiques ne sont pas modifiés. Les études ont démontré que le zolpidem n'est pas dialysable. Chez les insuffisants hépatiques, la biodisponibilité du zolpidem est augmentée. Sa clearance est sensiblement réduite et la demi-vie d'élimination est allongée (environ 10 heures). Le zolpidem est métabolisé par plusieurs cytochromes P 450: principalement le CYP 3A4, le CYP1A2 contribue également dans une moindre proportion à ce métabolisme (voir 4.5. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **6. DONNÉES PHARMACOLOGIQUES** **6.1. Liste des excipients** Lactose - Cellulose microcristalline - Hypromellose - Carboxyméthyle amidon sodique A - Siéarone de magnésium - Hypromellose - Dioxyde de titane - Macrogol 400. **6.2. Incompatibilités** Rien à signaler. **6.3. Durée de conservation** 3 ans. La date de péremption est indiquée sur les emballages après la mention EXP. (mois/année). **6.4. Précautions particulières de conservation** Conserver à une température ne dépassant pas 25°. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** boîtes de 10 ou 30 comprimés sous plaquette thermofilmée, et sous blister. **6.6. Numéro d'autorisation de mise sur le marché** BE146492. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION A**. Date de première autorisation: 02/1989. B. Date de renouvellement de l'autorisation: 18/04/2008. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014 Date d'approbation: 12/2014

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 ; Polysaccharide pneumococcique sérotype 3 2,2 µg ; Polysaccharide pneumococcique sérotype 4 2,2 µg ; Polysaccharide pneumococcique sérotype 5 2,2 µg ; Polysaccharide pneumococcique sérotype 6A 2,2 µg ; Polysaccharide pneumococcique sérotype 6B 4,4 µg ; Polysaccharide pneumococcique sérotype 7F 2,2 µg ; Polysaccharide pneumococcique sérotype 9V 2,2 µg ; Polysaccharide pneumococcique sérotype 14 2,2 µg ; Polysaccharide pneumococcique sérotype 18C 2,2 µg ; Polysaccharide pneumococcique sérotype 19A 2,2 µg ; Polysaccharide pneumococcique sérotype 19F 2,2 µg ; Polysaccharide 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 antérieur) 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.cpb.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.

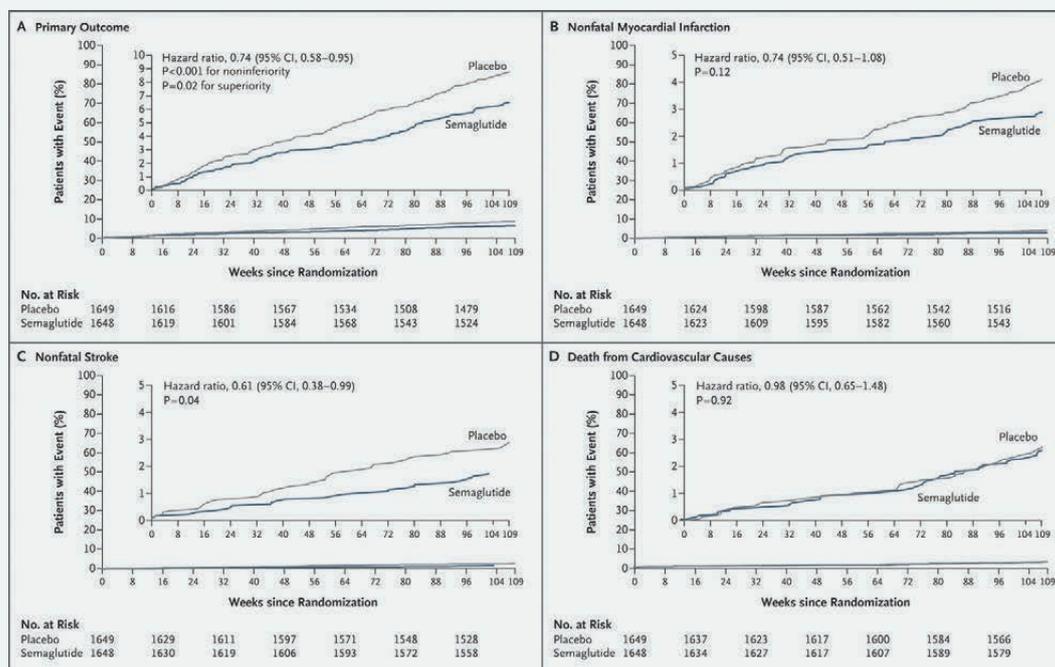
170811-Août 2017 © 2017 Pfizer Tous droits réservés.

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 déclarent 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/>.



Figure 8:

Principaux résultats de l'étude SUSTAIN-6 (14) montrant une réduction significative de 26% du critère composite chez les patients traités par semaglutide injecté sur base hebdomadaire liée à une réduction d'AVC non fatals de 39%. La baisse des infarctus non fatals (26%) et celle du nombre de décès pour cause cardiovasculaire (2%) n'étaient pas significatives.



de nom commercial) (étude SUSTAIN-6) (15), qui sont tous deux des GLP-1-RA. Pour rappel, ces derniers stimulent la sécrétion d'insuline, inhibent celle du glucagon et ralentissent la vidange gastrique. Ces effets, combinés à ceux relatifs au contrôle de la satiété, à une perte pondérale modérée et à une diminution du stress oxydatif, en particulier au niveau des tissus insulinosensibles (foie, muscles squelettiques, tissu adipeux), contribuent largement à l'amélioration de l'équilibre glycémique.

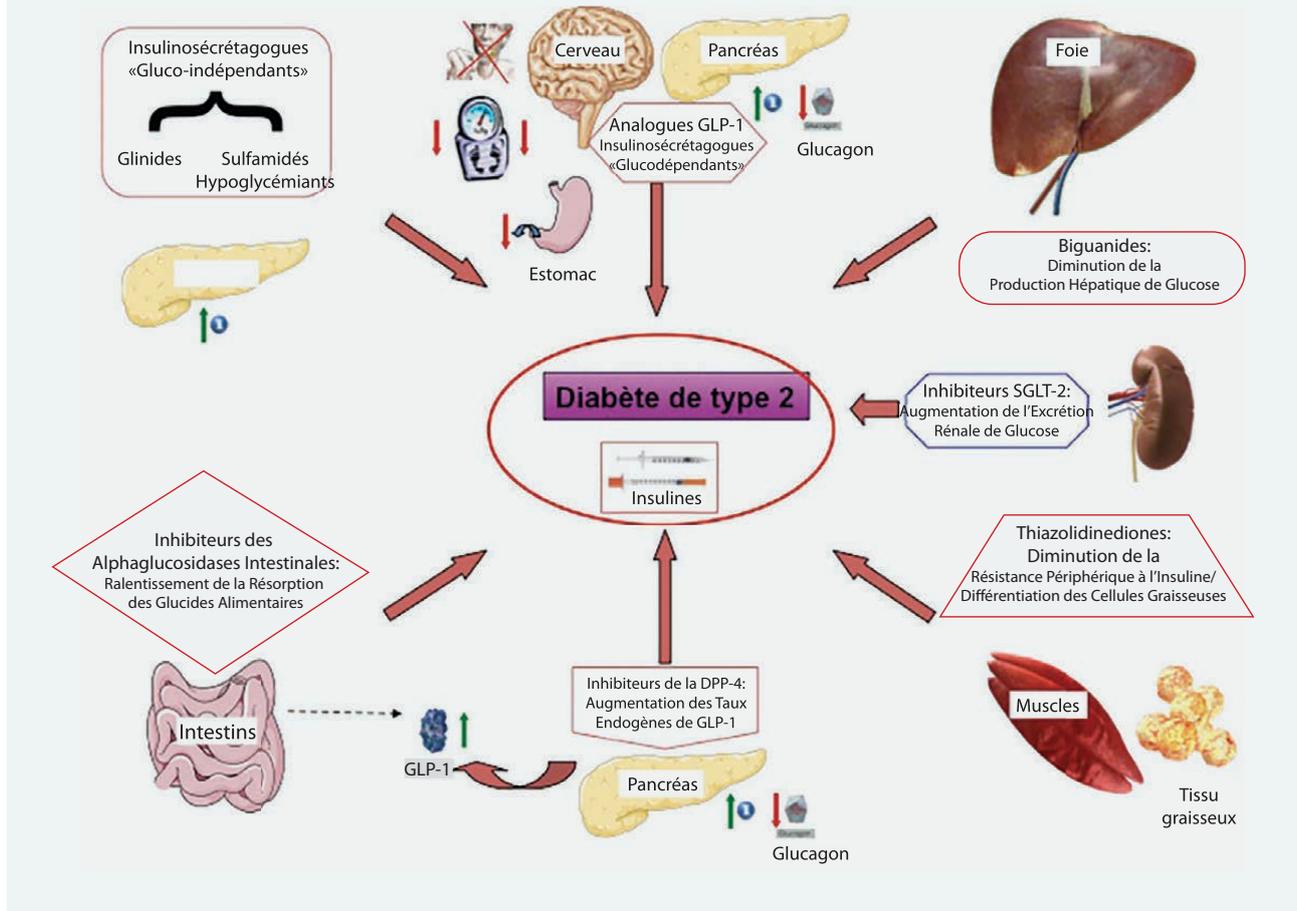
On découvrait donc, en juin 2016, lors du congrès de l'ADA à La Nouvelle Orléans, les résultats de l'étude LEADER, qui furent publiés immédiatement dans le NEJM (14). Ainsi, lorsqu'il est rajouté au traitement standard chez plus de 9.000 patients diabétiques à risque cardiovasculaire élevé, et alors que la différence d'HbA1c avec le bras placebo n'est que de 0,4%, le liraglutide réduit significativement de 13% le risque du critère d'évaluation composite primaire et de 22% les décès d'origine cardiovasculaire. On observe en outre une réduction significative de 15% des décès toutes causes. Il y eut aussi une tendance à la réduction du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, sans cependant que la signification ne soit ici atteinte, contrairement à ce qui fut rapporté dans EMPA-REG OUTCOME (Figure 7). Comme hypothèse expliquant l'effet cardioprotecteur du liraglutide, il est plutôt ici fait appel à la notion d'amélioration de la fonction endothéliale et aux effets bénéfiques de la molécule sur les mécanismes d'athéromatose. Une amélioration des paramètres microvasculaires, comme l'apparition d'une macroalbuminurie en particulier, fut aussi rapportée.

On peut évidemment se poser la question de savoir pourquoi l'étude ELIXA n'a pas donné des résultats aussi probants que LEADER. Il est toujours difficile de répondre à ce genre de question, mais deux éléments peuvent néanmoins être épinglés: la population étudiée et la nature de la molécule incriminée. Dans ELIXA, les patients étaient différents de ceux de LEADER, puisqu'en phase de syndrome post-coronarien aigu; ce qui peut expliquer qu'ils aient répondu de manière différente. Les molécules en question sont aussi assez différentes, avec le liraglutide, dont la durée d'action est au moins de 24h, versus le lixisénatide, dont la durée d'action est sensiblement plus courte. Les résultats positifs de l'étude LEADER pourraient donc être en faveur de l'utilisation des GLP-1-RA de longue durée d'action chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

Les données de l'étude SUSTAIN-6 vont en tout cas dans ce sens (15). Dans cet essai clinique de phase III, un peu plus de 3.000 patients furent randomisés et traités contre placebo par 0,5mg ou 1,0mg de semaglutide, qui était injecté sur une base hebdomadaire. Moyennant une diminution de la valeur d'HbA1c de 0,9% et de 1,4% dans les groupes 0,5mg et 1,0mg, respectivement, une réduction significative de 26% du critère composite fut observée chez les patients traités par semaglutide. Ce résultat était lié essentiellement à une réduction d'AVC non fatals de 39%. La baisse des infarctus non fatals et celle du nombre de décès pour cause cardiovasculaire n'étaient, cette fois, pas significatives (Figure 8). En ce qui concerne les complications microvasculaires, l'apparition d'une néphropathie ou l'aggravation d'une maladie

Figure 9:

Mécanismes d'action des différents traitements médicamenteux du diabète de type 2. La metformine (biguanides) et les thiazolidinediones (glitazones) diminuent l'insulinorésistance, plutôt au niveau hépatique en ce qui concerne la metformine et davantage au niveau des muscles en ce qui concerne les glitazones. Les sulfonylurées et les glinides stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas de manière non gluco-dépendante. Le mode d'action des GLP-1-RA est multiple. Ils stimulent la sécrétion d'insuline de manière gluco-dépendante. Ils inhibent la sécrétion du glucagon. Ils exercent un effet satiétogène au niveau du cerveau et diminuent la vitesse de vidange gastrique. Leurs effets s'accompagnent d'une perte de poids. Les DPP-4i, en majorant les taux endogènes de GLP-1, contribuent à augmenter de manière gluco-dépendante la sécrétion d'insuline, tout en freinant celle de glucagon. Ils sont neutres en matière pondérale. Les SGLT-2i exercent une puissante action glucosurique. Leur utilisation s'accompagne aussi d'une perte de poids. Pour mémoire, les inhibiteurs des alphaglucosidases étalent et ralentissent la résorption intestinale du glucose. Au terme de l'escalade thérapeutique, les différentes molécules d'insuline sont utilisées, seules comme insuline basale, ou combinée sous forme de schéma basal-prandial, ou de mélanges fixes d'insuline.



rénale sous-jacente fut significativement réduite de 36% dans le groupe traité, avec cependant – et il faut le signaler – une augmentation significative de 76% du risque de complications ophtalmologiques. Il n'y a ici pas vraiment d'explication, si ce n'est peut-être la rapidité de l'amélioration de l'équilibre glycémique, dont on sait qu'elle peut parfois être un facteur d'aggravation d'une rétinopathie sous-jacente. On se doute cependant que cette explication n'est pas totalement satisfaisante et que des recherches sont menées actuellement pour tirer l'affaire au clair.

Afin d'être exhaustif, et pour se faire une idée solide quant à l'impact des GLP-1 RA sur les complications cardiovasculaires, il faudra attendre la publication dans les mois/années qui arrivent des études EXSCCEL – avec l'exénatide LAR (Bydureon®) – (présentée en septembre prochain à Lisbonne à l'occasion du congrès de l'EASD) et REWIND – avec le dulaglutide (Tryplicity®) – (Figure 4). ■

Intégration des données de protection cardiovasculaire et des préoccupations pharmaco-économiques pour la prescription des traitements hypoglycémiant (Figure 9).

Les expériences du passé ont été publiées dans le *Medi-Sphere* 564. Dans les prochaines éditions, nous poursuivrons la présentation, à l'aide des études récentes, des perspectives d'avenir.

Références sur demande

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Lenzetto 1,53 mg/dose. Solution pour pulvérisation transdermique.
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
 Chaque spray libère 90 microcristaux de spray transdermique, une solution contenant 1,53 mg d'estradiol (équivalent à 1,58 mg d'estradiol hémihydrate). **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution pour pulvérisation transdermique. La solution est transparente, incolore à jaune pâle. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement hormonal de substitution séquentiel (THS) pour traiter les symptômes de déficit d'œstrogène chez les femmes ménopausées (chez les femmes dont les dernières règles datent d'au moins 6 mois ou ménopausées chirurgicales, avec ou sans intact ou hystérectomisées). L'expérience du traitement des femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
Posologie Lenzetto est administré une fois par jour, soit en tant que monothérapie soit dans le cadre d'un traitement séquentiel continu (lorsqu'il est combiné à un progestatif). Une vaporisation d'une dose calibrée est administrée une fois par jour sur la peau sèche et non abîmée de l'avant-bras, comme dose de départ. La posologie peut être augmentée jusqu'à deux vaporisations d'une dose calibrée sur l'avant-bras, en fonction de la réponse clinique. L'augmentation de la posologie doit être basée sur le degré des symptômes de la ménopause de la patiente et doit s'effectuer uniquement après un minimum 4 semaines de traitement continu par Lenzetto. La dose quotidienne maximale est de 3 vaporisations d'une dose calibrée (4,59 mg/jour) sur l'avant-bras. L'augmentation de la posologie doit être discutée avec le médecin. Pour les patientes qui ont des difficultés pour appliquer la dose prescrite sur des zones distinctes, qui ne se chevauchent pas, situées sur le même avant-bras, Lenzetto peut également être appliqué sur l'autre avant-bras, ou sur des endroits situés sur la partie inférieure de la cuisse. Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes de la ménopause, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir la notice "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Lorsque le degré de symptômes de la ménopause d'une patiente ne diminue pas après une augmentation de la dose, la patiente doit revenir à sa dose précédente. Les patientes doivent être réévaluées périodiquement, en fonction du tableau clinique (par ex., à 3 à 6 mois d'intervalle), pour déterminer si le traitement est toujours nécessaire (voir la notice "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Lorsque des œstrogènes sont prescrits à une femme ménopausée non-hystérectomisée, il convient également d'ajouter au traitement un progestatif approuvé pour l'ajout au traitement par œstrogène afin de réduire le risque de cancer de l'endomètre. Seuls des progestatifs approuvés pour l'ajout au traitement par œstrogène doivent être administrés. Chez les femmes non-hystérectomisées: Chez les femmes non-hystérectomisées, le produit doit être associé à un progestatif approuvé pour l'ajout au traitement par œstrogène selon un schéma posologique séquentiel et continu: l'œstrogène est administré en continu. Le progestatif est ajouté au minimum pendant 12 à 14 jours de chaque cycle de 28 jours, de manière séquentielle. Il convient de conseiller les patientes naïves de traitement et les patientes qui souhaitent modifier leur THS (cyclique, séquentiel ou combiné continu) sur la manière d'instaurer le traitement. Durant les périodes au cours desquelles l'œstrogène est associé au progestatif, il est possible d'observer un saignement de privation. Un nouveau cycle de traitement de 28 jours est démarré sans observer de pause. Chez les femmes hystérectomisées: Sauf en cas de diagnostic antérieur d'endométriose, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif chez les femmes hystérectomisées. En cas d'oubli de dose, la patiente doit sauter la dose manquante et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. L'oubli d'une dose peut augmenter la probabilité d'un saignement intermenstruel et de pertes de sang. **Mode d'administration** Le récipient doit être tenu en position verticale droite pour la vaporisation. Avant d'utiliser un nouvel applicateur pour la première fois, la pompe doit être amorcée en vaporisant trois fois dans le capuchon. La dose quotidienne correspond à une vaporisation sur la partie inférieure de l'avant-bras. Si la dose quotidienne prescrite est de deux bras vaporisations, celles-ci doivent être appliquées sur des zones adjacentes qui ne se chevauchent pas (côté à côté) de 20 cm² sur la surface interne du

dans des conditions de températures extrêmes, comme dans un sauna ou lors d'un bain de soleil, par exemple. **Application d'un écran solaire** - En cas d'application d'un écran solaire environ une heure après l'administration de Lenzetto, l'absorption d'estradiol peut diminuer de 10%. Si les femmes utilisent un écran solaire 1 heure après avoir administré Lenzetto, cela peut réduire la quantité de Lenzetto absorbée par leur peau. **Femmes en surpoids et obèses** : Des données limitées indiquent que la vitesse et le degré d'absorption de Lenzetto peuvent être réduits chez les femmes en surpoids et obèses. Durant le traitement, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de Lenzetto. La modification de la dose doit être discutée avec le médecin. **La population pédiatrique** : Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Lenzetto dans la population

à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** Dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo de 12 semaines sur Lenzetto menée auprès de 454 femmes, 80 à 90 % de femmes randomisées pour recevoir le médicament actif ont reçu au moins 70 jours de traitement et 75 à 85 % des femmes randomisées pour recevoir un placebo ont reçu au moins 70 jours de traitement. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la tension et la douleur mammaires qui ont été signalées par 26 (5,7 %) sujets et les céphalées qui ont été signalées par 11 (2,4 %) des sujets recevant Lenzetto. Les migraines et les nausées, également des effets indésirables connus associés au traitement œstrogénique, ont été signalées par 6 (1,8 %) et 5 (1,1 %) des sujets, respectivement. L'incidence de ces événements indésirables n'a montré aucun lien

tension mammaire. Décoloration mammaire, Écoulement mammaire, Polype cervical, Hyperplasie endométriale, Kyste ovarien, Vaginisme, Augmentation du taux de gamma-globulines, Augmentation du taux de cholestérol sanguin, Augmentation du taux de cholestérol HDL, Anxiété, Diminution de la libido, Augmentation de l'œdème, Migraine, Intolérance aux lentilles de contact, Ballonnements, Vomissements, Hirsutisme, Acné, Spasmes musculaires, Dysménorrhée, Syndrome rappelant le syndrome prémenstruel, Augmentation du volume mammaire, Fatigue. De plus, dans le cadre de la surveillance basée sur la commercialisation, les événements indésirables suivants ont été signalés: Affections de la peau et de la peau sous-cutanée: Alopecie, Chloasma, Décoloration de la peau. **Risque de cancer du sein** : Une augmentation 2 fois

à 12 (issu des taux d'incidence de référence dans les pays développés). **Risque relatif** est 1,2. Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %) est 1-2 (0-3). **Traitement œstro-progestatif**, Plage d'âges de 50 à 65 années, Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans est de 9 à 12 (issu des taux d'incidence de référence dans les pays développés). **Risque relatif** est 1,7. Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %) est 6 (5-7). **Etude WHI aux États-Unis** - Risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans d'utilisation. **CEE** : œstrogènes conjugués équinés, MPA: médroxyprogestérone. **Traitement uniquement à base d'œstrogène**, Plage d'âges de 50 à 79 années, Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans est 21.

PP 13,38 €

non-hystérectomisées. Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 cas pour 1 000 femmes non-hystérectomisées et n'utilisant pas de THS. Chez les femmes non-hystérectomisées, l'utilisation d'un THS uniquement à base d'œstrogène n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre. Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement uniquement à base d'œstrogène et de la dose d'œstrogène, et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans. L'ajout d'un progestatif au traitement uniquement à base d'œstrogène pendant au minimum 12 jours par cycle, permet de prévenir l'augmentation du risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant cinq ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 (0,8 à 1,2)). **Cancer ovarien** : L'utilisation d'un THS par œstrogènes seuls ou par une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué. Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans. **Risque de thromboembolie veineuse**: Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux (TEV), c'est-à-dire, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS. **Etudes WHI** - Risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement. **Œstrogène par voie orale uniquement (étude chez des femmes hystérectomisées)**, Plage d'âges de 50 à 79 années, Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans est 7. **Risque relatif** et IC 95% est 1,2 (0,6-2,4). Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS (IC à 95 %) est 1 (0-10). **Traitement œstro-progestatif par voie orale**, Plage d'âges de 50 à 79 années, Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans est 4. **Risque relatif** et IC 95% est 2,3 (1,2-4,3). Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS (IC à 95 %) est 5 (1-13). **Risque de maladie coronarienne**: Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS œstro-progestatif au-delà de 60 ans. **Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique**: Le traitement œstro-progestatif et le traitement uniquement à base d'œstrogène sont associés à une augmentation d'1,5 fois du risque relatif d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS. Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement dépendant de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge. **Etudes WHI combinées** - Risque additionnel d'accident vasculaire cérébral* sur 5 ans de traitement. (*Aucune distinction n'a été faite entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques*). Plage d'âges de 50 à 59 années, Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans est 8. **Risque relatif** et IC 95% est 1,3 (1,1-1,6). Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %) est 3 (1-5). Les effets indésirables suivants sont également été rapportés lors de l'administration d'un traitement œstrogénique et/ou progestatif: angio-œdème, réactions anaphylactoides/anaphylactiques, intolérance au glucose, dépression mentale, troubles de l'humeur, irritabilité, exacerbation de la chorée, exacerbation de l'épilepsie, démence (voir rubrique 4.4), exacerbation de l'asthme, icterite cholestatique,



Lenzetto®

1,53 mg estradiol/vaporisation

Le 1^{er} spray transdermique pour la ménopause

bras, entre le coude et le poignet, que l'on laisse sécher pendant environ 2 minutes. Les femmes doivent couvrir le site d'application avec un vêtement si une autre personne est susceptible d'être en contact avec cette zone de la peau après que le spray ait séché. Le site d'application ne doit pas être lavé pendant 60 minutes. Ne pas laisser une autre personne toucher le site d'application dans les 60 minutes suivant la vaporisation. Ne pas laisser les enfants entrer en contact avec la zone du bras où Lenzetto a été vaporisé. Si un enfant entre en contact avec la partie du bras sur laquelle Lenzetto a été vaporisé, laver la peau de l'enfant avec du savon et de l'eau dès que possible. Ne pas laisser les animaux domestiques lécher ou toucher le bras sur lequel Lenzetto a été vaporisé. Les petits animaux sont particulièrement sensibles à l'œstrogène contenu dans Lenzetto. Contacter un vétérinaire si un animal domestique montre des signes d'égarissement des mamelles/mamelons et/ou gonflement de la vulve, ou tout autre signe de maladie. Des études suggèrent que pour une application sur la surface interne de l'avant-bras, l'absorption d'estradiol est identique pour une application de Lenzetto sur la peau de la cuisse, mais inférieure pour une application sur la peau de l'abdomen. **Température élevée de la peau** : L'effet d'une augmentation de la température ambiante sur Lenzetto a été étudié et aucune différence cliniquement pertinente au niveau du degré d'absorption de Lenzetto n'a été observée. Toutefois, Lenzetto doit être utilisé avec précaution

Traitement des symptômes de déficit d'œstrogène chez les femmes ménopausées

GEDEON RICHTER
serving women since 1901

pédiatrique. **CONTRE-INDICATIONS** Cancer du sein connu ou suspecté; Tumeurs malignes œstrogène-dépendantes (par ex., cancer de l'endomètre) connues ou suspectées; Hémorragie génitale non diagnostiquée; Hyperplasie endométriale non traitée; Thromboembolie veineuse antérieure ou présente (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire); Troubles thrombotiques connus (par ex., déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, voir la notice "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"); Maladie thrombo-embolique artérielle active ou récente (par ex., angor infarctus du myocarde); Maladie hépatique aiguë, ou antécédent de maladie hépatique tant que les résultats des analyses de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux; Porphyrie; Hypersensibilité à la substance active ou

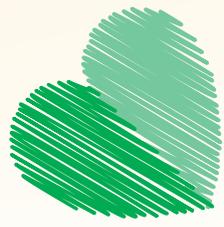
évident entre la dose et la réponse. Les événements indésirables rapportés à une fréquence inférieure à 10 % tout au long de cet essai sont présentés dessous. Les événements indésirables sont classés en fonction de la classe d'organes et de leur fréquence, selon la convention de fréquence du MedDRA: fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (< 1/1 000, < 1/100), rare (< 1/10 000, < 1/1 000). Fréquent: Céphalée; Douleur abdominale; Nausées; Éruption cutanée; Saignement utérin/vaginal; notamment "spotting"; Augmentation du poids; Ménorrhagie; Diminution du poids; Prurit; Peu fréquent: Inaction d'hypertension; Humeur dépressive; Insomnie; Troubles menstruels; Vertige; Troubles visuels; Palpitations; Hypertension; Diarrhée; Dyspepsie; Érythème noueux; Urticaire; Irritation cutanée; Myalgie; Douleur mammaire,

supérieure du risque de cancer du sein a été signalée chez les femmes suivant un traitement œstro-progestatif pendant plus de 5 ans. L'augmentation du risque chez les utilisatrices de traitement uniquement à base d'œstrogène est nettement plus faible que celui observé chez les utilisatrices de traitements œstro-progestatifs. Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement. Les résultats du plus grand essai randomisé contrôlé contre placebo (étude WHI) et de la plus grande étude épidémiologique (MWS) sont présentés ci-après. **Etude Million Women (MWS)** - Estimation du risque additionnel de cancer du sein sur 5 ans de traitement. **THS uniquement à base d'œstrogène**, Plage d'âges de 50 à 65 années, Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 femmes non utilisatrices de THS sur 5 ans est de 9

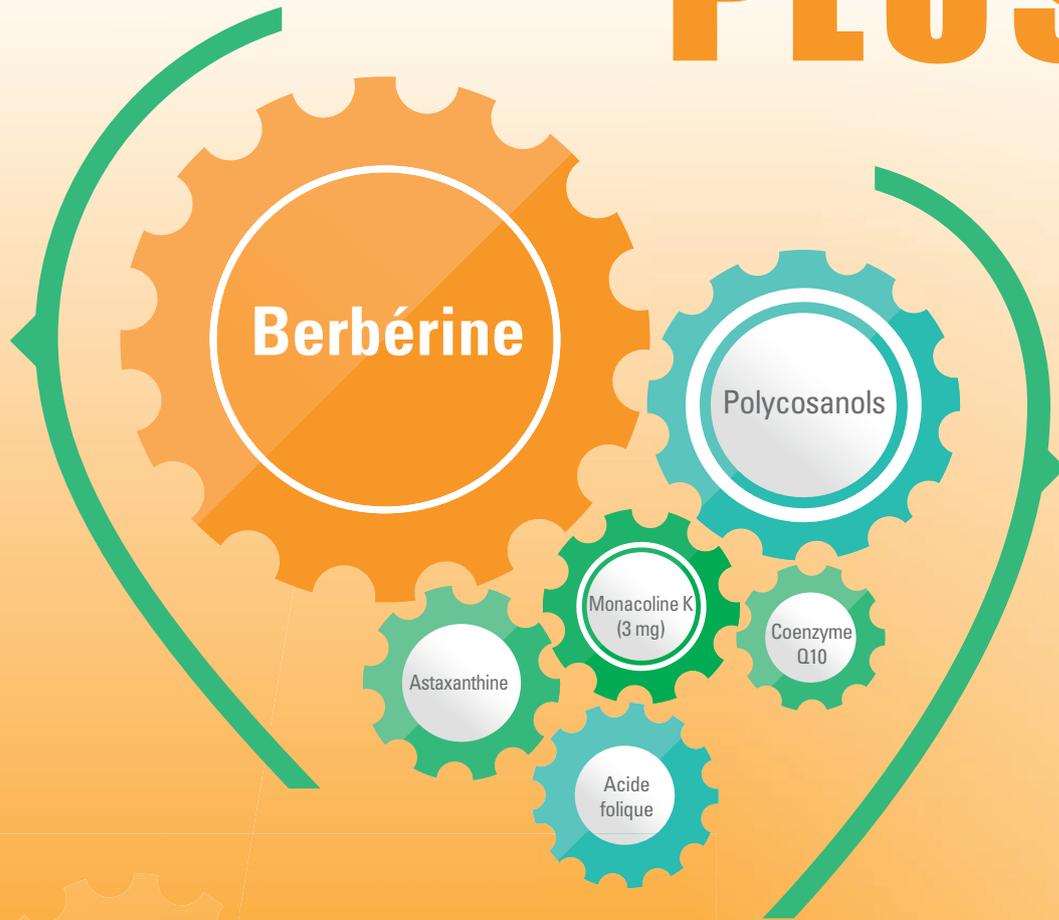
Risque relatif et IC 95% est 0,8 (0,7-1,0). Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %) est -4 (-6-0). **Etude WHI** chez les femmes hystérectomisées, qui n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein. **Œstrogène CEE + progestatif sécaté de l'orsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude**, aucune augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement n'a été observée: après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices. Plage d'âges de 50 à 79 années, Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans est 17. **Risque relatif** et IC 95% est 1,2 (1,0-1,5). Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC à 95 %) est 4 (0-9). **Risque de cancer de l'endomètre** - Femmes ménopausées.

augmentation de l'incidence de calculs biliaires, pancréatite, extension des hémangiomes hépatiques, chloasma ou mélasma, pouvant persister après l'arrêt du médicament; érythème polymorphe; éruption hémorragique; perte des cheveux; arthralgies; galactosémie; changements frottyrotystiques du sein; augmentation de la taille des lymphoïtes utérins; modification dans la quantité de sécrétion du col de l'utérus; modifications au niveau d'un ectropion cervical; candidose vaginale; hypocalcémie (affection préexistante). **Déclaration des effets indésirables suspects**: La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, ELUROSTATIC, Place Victor Horta, 40-40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversereactions@afmps.be. Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.public.lu/fr/actuelles/pharmacie-medicament/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc, H-1103 Budapest Gyömrői út 19-21. **Numéro(s) d'Autorisation de MISE SUR LE MARCHÉ** BE47426 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 05/2016 **Sur prescription** médicale

Lower is Better



ArmoLIPID PLUS



REAL EVIDENCE-BASED
NUTRACEUTICAL*

Un
comprimé
/ jour

Boîtes de
30 et 60 comprimés

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

TROUVÉ EN GRANDE DISTRIBUTION - FRANCE

Fitou, le grand retour

Ce cru du Languedoc avait envahi les rayons de nos supermarchés dans les années 90. Mais faute d'une qualité suffisamment constante, d'une course vers l'extraction et d'un excès généralisé d'élevage sous bois, la mode s'est ternie et le Fitou s'est fait de plus en plus rare. Aujourd'hui, l'esprit du vignoble a totalement changé. Il s'est vraiment axé sur une production de qualité, comme en témoigne cette agréable cuvée de la Cave des Vignerons de Cascastel.

L'Âme Soeur 2015 Fitou Château de Cascastel

Robe: rubis sombre à l'aspect velouté. **Nez:** il respire le cassis et la figue noire fraîche, le cade et l'arbousier, l'ensemble saupoudré de cacao et de poivre. Quelques fruits rouges rafraîchis de menthe viennent compléter la corbeille.

Bouche: ce qui surprend, c'est la finesse des tanins; certes présents, ils enrobent les baies d'une soie voluptueuse qui affermit la texture du vin. Une soie

fraîche qui met aussi en évidence les chairs juteuses et ajoute au plaisir de dégustation. D'autres épices, comme la cardamome et le cumin, aidées d'une subtile amertume au goût de réglisse, affermissent le caractère du Languedocien, sans toutefois nous priver de sa générosité.

Vinification: la cuvée assemble 40% de Carignan, 30% de Grenache et 30% de Syrah issus de 6 parcelles différentes appartenant chacune à un

vigneron différent. C'est un peu la cuvée phare des jeunes trentenaires de la cave. Le Carignan et la Syrah sont vinifiés en macération carbonique avec une cuvaison d'environ 2 semaines, le Grenache égrappé en fermentation traditionnelle. Un délestage est fait en début de fermentation et le chapeau est régulièrement mouillé avec aération des jus pour un mariage plus intime et une meilleure extraction des polyphénols. La Syrah est élevée 9 mois en barriques neuves de 300 litres.



Les Maîtres Vignerons de Cascastel

À une bonne vingtaine de kilomètres de la mer, mais déjà bien ancrée dans les Corbières, la Cave s'entoure de ses parcelles qui escaladent les coteaux jusqu'à 300m d'altitude. Elle regroupe la production de 4 villages – Cascastel, Fraïsse, St-Jean de Barrou et Villesèque – mais reste relativement petite avec sa cinquantaine d'adhérents. C'est peut-être cela qui la rend dynamique, aimant se frotter aux productions d'autres caves durant les foires aux vins qu'elle affectionne tout particulièrement. Son atout, c'est son

environnement et son équipe, comme le souligne Marc Guinebault, le directeur commercial: «À Cascastel, la coopérative a trouvé le meilleur des mondes: des vignerons impliqués, un outil performant et une équipe dynamique!» La visiter, c'est s'en rendre compte. Mais ce qui frappe le plus, c'est le territoire préservé au sein duquel se cultivent les 330ha de Fitou produit par Cascastel.

Marc Vanhellemont

www.vin-cascastel.com
www.corawine.be www.tonvincolruyt.be



Accords

Cette cuvée fruitée, mais qui a son caractère, s'accorde autant avec des plats d'été – comme les grillades, les côtes d'agneau aux herbes, les tartes aux légumes avec ou sans lardons – qu'avec les premières daubes ou, avant ça, les tomates farcies, l'entrecôte de bœuf ou le veau aux cépes.



Emballage sur prescription ou demande écrite	Prix public
Sinutab® Forte (20 compr.)	9,37 €
RhinoSinutab® (14 compr.)	7,95 €

Passons l'hiver avec RhinoSinutab® et Sinutab® Forte.

Nez bouché & nez qui coule*



Pseudoéphédrine + cétirizine



Nez bouché & mal de tête



Pseudoéphédrine + paracétamol



RHINOSINUTAB 5 MG/120 MG COMPRIMÉS À LIBÉRATION PROLONGÉE

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : 1 comprimé à libération prolongée contient 5 mg de dichlorhydrate de cétirizine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Excipients avec effet connu: prolongeur de lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés à libération prolongée. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** RhinoSinutab est indiqué pour le traitement des symptômes tels que la congestion nasale, les éternuements, la rhinorrhée, le prurit nasal et oculaire, qui accompagnent la rhinite allergique, saisonnière ou non. RhinoSinutab est indiqué lorsque tant l'action antihistaminique de la cétirizine et la décongestion nasale par la pseudoéphédrine sont souhaitées. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Adultes et enfants à partir de 12 ans : 1 comprimé deux fois par jour (matin et soir). Les comprimés doivent être avalés avec un peu de liquide, sans les casser ni les mâcher, avec ou sans aliments. La durée du traitement ne peut pas excéder la période de manifestation des symptômes et ne dépassera pas 2 à 3 semaines. Une fois les symptômes nasaux disparus, le traitement peut être prolongé au moyen d'un antihistaminique uniquement. Bien que la cétirizine et la pseudoéphédrine aient démontré leur efficacité chez les enfants de plus de 2 ans, RhinoSinutab n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 12 ans. En cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale modérée, la posologie doit être réduite à 1 comprimé par jour. **CONTRE-INDICATIONS** RhinoSinutab est contre-indiqué : - en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'éphédrine ou toute autre pipérazine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - en cas d'hypertension grave ou d'affections coronariennes. - en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de risque élevé de développement d'un accident vasculaire cérébral hémorragique. - en cas d'insuffisance rénale grave, d'hypertroïdisme non contrôlé, d'arythmies graves, d'augmentation de la pression oculaire, de rétention urinaire ou de phéochromocytome. - en cas d'administration d'antihypertenseurs, comme des bêta-bloquants, de sympathicomimétiques, de dihydroergotamine et d'amphétamines. - pendant un traitement par des IMAO, y compris pendant les 2 premières semaines suivant l'arrêt du traitement. - chez les enfants de moins de 12 ans (voir la rubrique 4.4). **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables figurent ci-dessous et sont classés selon le système d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1 000, <1/100); rares (≥1/10 000, <1/1 000); très rares (<1/10 000). Affections cardiaques : - Fréquent : tachycardie - Rare : arythmie Affections du système nerveux : - Fréquent : vertiges, bourdonnements, céphalées, somnolence - Rare : convulsions, tremblements - Très rare : dysgueusie Affections gastro-intestinales : - Fréquent : sécheresse buccale, nausées - Rare : vomissements Affections du rein et des voies urinaires : - Rare : troubles de la miction Affections de la peau et du tissu sous-cutané : - Rare : sécheresse cutanée, éruption, transpiration accrue, urticaire - Très rare : œdème de Quincke, erythema fixatum Affections vasculaires : - Rare : pâleur, hypertension - Très rare : colapsus cardiovasculaire Troubles généraux et anomalies au site d'administration : - Fréquent : asthénie Affections du système immunitaire : - Rare : réactions d'hypersensibilité Affections hépatobiliaires : - Rare : anomalies de la fonction hépatique (augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines, des gamma-GT et de la bilirubine) Affections psychiatriques : - Fréquent : nervosité, insomnie - Peu fréquent : agitation, anxiété - Rare : hallucinations **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles (www.afmps.be; adversedrugreactions@fagg-afmps.be) (pour la Belgique) ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (pour le Luxembourg). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Johnson & Johnson Consumer NV/SA, Antwerpseweg 15-17, B-2340 Beerse **NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE262595. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Février 2016. **Date d'approbation :** 02/2016. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

SINUTAB® 500/30 MG COMPRIMÉS ET SINUTAB FORTE® 500/60 MG COMPRIMÉS

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Sinutab 500 mg/30 mg comprimés : 1 comprimé contient 500 mg de paracétamol et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Sinutab Forte 500 mg/60 mg comprimés : 1 comprimé contient 500 mg de paracétamol et 60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement symptomatique de la congestion nasale s'accompagnant de maux de tête et/ou de fièvre. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Adultes et enfants de plus de 12 ans : Sinutab 500 mg/30 mg comprimés : 1 à 2 comprimés, 2 à 3 fois par jour. Sinutab Forte 500 mg/60 mg comprimés : 1 comprimé, 2 à 3 fois par jour. Un intervalle d'au moins 4 heures doit être respecté entre les prises. La durée du traitement doit être aussi réduite que possible (max. 5 jours) et se limiter à la période durant laquelle les symptômes sont présents. En cas d'infection bactérienne, une antibiothérapie peut s'avérer nécessaire. La quantité maximale quotidienne recommandée de pseudoéphédrine pour les adultes et les enfants de plus de 12 ans est de 240 mg, en prises individuelles n'excédant pas 60 mg toutes les 4 à 6 heures sur une période de 24 heures. Pour les enfants et les adolescents (poids corporel < 50 kg), la dose habituelle de paracétamol est de 15 mg/kg par prise, et de max. 4 prises par jour. L'intervalle entre les prises doit être d'au moins 4 heures. Les doses maximales de paracétamol sont de 15 mg/kg par prise et de 60 mg/kg/jour. Pour les adolescents et les adultes (poids corporel > 50 kg), la dose habituelle de paracétamol est de 500 mg à 1 g par prise, si nécessaire respectivement, à répéter éventuellement toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à 3 g par jour. En cas de douleur plus intense ou de forte fièvre, la dose quotidienne de paracétamol peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour. L'intervalle entre les prises doit être d'au moins 4 heures. Les doses maximales de paracétamol sont de 1 g par prise et de 4 g par jour. Pour les adultes qui présentent moins de 50 kg, la dose quotidienne maximale de paracétamol est de 60 mg/kg/jour. Fonction hépatique diminuée, consommation chronique d'alcool : Chez des patients présentant une fonction hépatique diminuée, la dose doit être réduite ou l'intervalle entre les doses doit être prolongé. La dose quotidienne de paracétamol ne peut pas être supérieure à 2 g dans les situations suivantes : - insuffisance hépatique - syndrome de

Gilbert (ictère non hémolytique héréditaire) - consommation chronique d'alcool **Insuffisance rénale** : en cas d'insuffisance modérée à sévère, la dose doit être réduite : Filtration glomérulaire. Dose de paracétamol : 10 - 50 ml/min : 500 mg toutes les 6 heures ; < 10 ml/min : 500 mg toutes les 8 heures. Il n'est pas nécessaire de procéder à une adaptation de dose ou d'égard aux données pharmacocinétiques. Il convient toutefois de tenir compte du fait que les insuffisances rénales et hépatiques sont plus fréquentes chez les personnes âgées. **Mode d'administration** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une hypertension très sévère ou une affection coronarienne. - Dans le cas d'accidents cerebrovasculaires antérieurs ou de facteurs de risque qui peuvent augmenter le risque d'accident cerebrovasculaire. - L'utilisation concomitante d'IMAO ou l'utilisation d'IMAO au cours des 2 semaines qui précèdent est contre-indiquée en raison du risque de crises hypertensives ou d'hypertermies potentiellement fatales. - En combinaison avec d'autres médicaments sympathomimétiques (effet indirect ou type alpha) avec un effet vasoconstricteur en cas de décongestion, peu importe la méthode d'administration (orale ou nasale), en raison de risques plus importants de vasoconstriction et/ou de crise d'hypertension (cf. annexe 4.5). - Enfants de moins de 12 ans. - Pendant la grossesse et l'allaitement. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables rapportés lors de l'étude post-marketing sont décrits ci-dessous. Les effets indésirables sont mentionnés avec leur fréquence selon la convention suivante : très fréquent (≥1/100, <1/10), fréquent (≥1/1 000, <1/100), peu fréquent (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Des réactions indésirables aux médicaments contenant du paracétamol, de la pseudoéphédrine HCl ou une combinaison qui sont constatées au cours de l'étude post-marketing, à l'aide du nombre estimé de cas sur la base des messages spontanés : **Affections du système immunitaire** : Très rare : réaction anaphylactique. Très rare : hypersensibilité. Quelques rares cas d'accidents allergiques ont été signalés, prenant la forme d'éruptions cutanées avec érythème ou urticaire et imposant l'arrêt du traitement. De très rares cas de thrombocytopénie ont également été signalés. Un œdème de Quincke a été rarement rapporté. Très rarement, des cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. **Affections psychiatriques** : Très rare : angoisse. Très rare : humeur euphorique. **Affections du système nerveux** : Très rare : céphalée. Très rare : hyperactivité psychomotrice (dans la population pédiatrique). Des réactions telles que sécheresse buccale, dysgueusie, insomnie, migraine et vertige ont été observées. La pseudoéphédrine peut induire une excitation du SNC, comme des troubles du sommeil et, dans de rares cas, des hallucinations. Inconnu : convulsions. **Affections cardiaques** : Très rare : arythmie. Très rare : palpitations. Très rare : tachycardie. Inconnu : infarctus du myocarde Dans des cas rares, des patients ingèrent des doses de paracétamol comportant de la pseudoéphédrine ont été victimes d'une hémorragie cérébrale. Il s'agissait souvent de patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou dans des cas d'overdose ou en combinaison avec des médicaments vasoconstricteurs. Non connu : accidents ischémiques transitoires. **Affections vasculaires** : Parfois : hypertension. Affections gastro-intestinales : Très rare : maux de ventre, diarrhée. Très rare : vomissements. Des nausées ont été observées. **Affections hépatobiliaires** : Des signes de toxicité hépatique ont été rapportés à la suite de traitements prolongés à doses élevées. La toxicité hépatique peut être potentialisée par l'alcool et les inducteurs des enzymes microsomiales. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Très rare : angioœdème. Très rare : prurit. Très rare : éruptions cutanées. Très rare : éruptions cutanées avec démangeaisons. Très rare : urticaire. **Affections du rein et des voies urinaires** : Très rare : dysurie. Très rare : une rétention urinaire a été observée chez des hommes présentant une hypertrophie de la prostate, qui s'est avérée être un facteur prédisposant. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très rare : sensation de nervosité. **Investigations** Très rare : augmentation des transaminases (chez certains patients qui ingèrent des doses de paracétamol selon l'étiquette, de légères augmentations des transaminases peuvent intervenir ; ces augmentations ne s'accompagnent pas d'insuffisance hépatique et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement ou après l'arrêt du paracétamol). **Les effets indésirables suivants peuvent intervenir lors de la prise de paracétamol** : Classes de système d'organes. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Très rare (<1/10 000) : thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose : Fréquence indéterminée : anémie. **Affections du système immunitaire** : Rare (>1/10 000, <1/1 000) : réactions allergiques. Très rare (<1/10 000) : réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement. Fréquence indéterminée : choc anaphylactique. **Affections du système nerveux** : Rare (>1/10 000, <1/1 000) : céphalée. **Affections gastro-intestinales** : Rare (>1/10 000, <1/1 000) : maux de ventre, diarrhée, nausées, vomissements, constipation. **Affections hépatobiliaires** : Rare (>1/10 000, <1/1 000) : diminution de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère. Très rare (<1/10 000), hépatotoxicité, fréquence indéterminée, hépatite. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** : Rare (>1/10 000, <1/1 000), prurit, rash, transpiration, angio-œdème, urticaire. Très rare (<1/10 000) : réactions cutanées sévères très rares. **Affections du rein et des voies urinaires** : Très rare (<1/10 000) : pyurie stérile (urine trouble) : Fréquence indéterminée : néphropathies (néphrite interstitielle, nécrose tubulaire) avec utilisation à long terme de doses élevées. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Rare (>1/10 000, <1/1 000) : étourdissements, malaise. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : Rare (>1/10 000, <1/1 000) : surdosage et intoxication. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles (www.afmps.be; adversedrugreactions@fagg-afmps.be) (pour la Belgique) ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (pour le Luxembourg). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Johnson & Johnson Consumer NV/SA, Antwerpseweg 15-17, B-2340 Beerse **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Sinutab 500/30 mg comprimés : BE240195. Sinutab Forte 500/60 mg comprimés : BE240186. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**. 12/2016. **Date de l'approbation du texte** : 04/2017. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande. BE/SV/17-2235



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 13 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, titré 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, titré 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. **CONTRE-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 €

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, anxiété, 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, ictere, 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. hypothermie, 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 dyskinesie, 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 33,3% 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 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 dyskinesie. 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, anxiété, 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, ictere, 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. hypothermie, 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 dyskinesie, 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 33,3% 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 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 dyskinesie. 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.

Renault Koleos 2



UN AUTRE REGARD

Le nouveau Koleos pourrait se voir comme une alternative à l'Espace. Pour cette nouvelle mouture, il se veut à la fois plus grand et plus luxueux que le Kadjar.

S

orti en 2007, le premier Koleos n'a pas vraiment convaincu, malgré des qualités dynamiques, mais peu aidé par un physique disgracieux. Et pour cause: ce véhicule n'était qu'une pâle adaptation d'un SUV du Coréen Samsung, propriété de Renault. Mais tout cela, c'est du passé et, désormais, le nouveau Koleos met largement à profit la banque commune d'organes de l'Alliance Renault-Nissan. Ce modèle – qui est au X-Trail ce qu'est le Kadjar au Qashqai – se veut résolument haut de gamme. Il rejoint, de ce fait, l'Espace et la berline Talisman, ce qui porte à trois l'offre de Renault dans le segment D.

SAVOIR RECEVOIR

En comparaison au Kadjar, ce Koleos est plus long de 22cm, dont 6cm pour le seul empattement. Résultat: une habitabilité princière à l'arrière et un volume de chargement qui atteint les 530l. Par contre, ne comptez pas sur les capacités modulaires de l'Espace, les sièges arrière étant fixes et la modularité basique puisque celle-ci ne concerne que la banquette rabattable, permettant de faire passer la contenance à 1.677l. Rien de plus. Et afin de ne pas cannibaliser les parts de marché de l'Espace et du Grand Scénic, Renault propose uniquement le nouveau venu en 5 places, alors que les concurrentes font la part belle aux 7 emplacements...

L'avantage que veut prendre le Koleos, c'est évidemment sur l'aspect du luxe et du «savoir recevoir». Notamment dans



Sur la route, c'est le «petit» moteur qui nous a le plus convaincu car, allégé de la transmission intégrale, il rend le véhicule plus dynamique.



l'exécution la plus haute, Initiale Paris, qui se négocie tout de même à plus de 44.000€, animée par la motorisation la plus haute (dCi 175ch). Cela dit, rien ne manque à l'appel. Ni l'ensemble Hi-Fi signé Bose ni les traditionnels appuie-têtes «oreillers», ni le cuir «fine fleur» assorti des sièges chauffants et ventilants à l'avant. Il y a également le toit panoramique de 0,8m², l'éclairage d'ambiance programmable ou encore la tablette de 8,7 pouces placée en position «portrait», regroupant toutes les fonctions nécessaires, dont un protocole d'apairage pour les iPhone (Apple Car Play). Bien vu, même si les menus ne sont pas toujours clairs et que la navigation se révèle assez labyrinthique.

DIESEL ONLY

À l'heure de la perte de vitesse du diesel, on s'étonne de la proposition mécanique de Renault, qui n'offre le choix qu'entre deux groupes motopropulseurs au gasoil. Les petits rouleurs devront donc aller voir ailleurs, ce qui apparaît quelque peu paradoxal,

surtout à ce niveau de gamme où l'on se doit, en principe, de tout offrir... Il faudra soit opter pour le 1.6l dCi 130 (4,6l/100km, 120g/km) proposé uniquement en boîte manuelle et avec 2 roues motrices, soit pour le 2l dCi 175 (5,5l/100km, 146g/km) accouplé, lui, à une boîte automatique et bénéficiant de 4 roues motrices.

Sur la route, c'est le «petit» moteur qui nous a le plus convaincu car, allégé de la transmission intégrale, il rend le véhicule plus dynamique, moins pataud, sans perdre en confort, même si une boîte auto aurait été la bienvenue pour ce SUV premium. Pour les amateurs de tout-terrain, le Koleos n'a pas à rougir hors des sentiers battus, mais n'allez toutefois pas lui demander de grimper aux arbres. Ce n'est pas son rôle et il ne possède, notamment, ni programme de gestion de la motricité, ni assistance à la descente. Prenez le pour ce qu'il est: un élégant et généreux SUV confortable, très habitable, et au rapport prix/équipement des plus intéressants. Par les temps qui courent, c'est déjà bien!

Arnaud Dellicour

Steovit® Forte

Steovit® Forte 1000 / 800 28 compr - 15,87€

Steovit® Forte 1000 / 800 84 compr - 37,86€

Steovit® Forte 1000 / 800 90 compr - 39,43€



Goût citron agréable



Petit comprimé à croquer ou à sucer



Blister hebdomadaire

1. IMS, 10-2017

DENOMINATION DU MEDICAMENT

Steovit Forte citron 1000 mg/800 U.I. comprimés à croquer

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient :

Carbonate de calcium correspondant à 1000 mg de calcium.

Cholécalciférol concentré (poudre) correspondant à 800 U.I. (20 microgrammes) de cholécalciférol (vitamine D₃).

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer

Comprimés ronds, blancs, non-enrobés et bombés de 18 mm, pouvant présenter de petites taches.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Prévention et traitement des carences vitamino D-calciques chez le sujet âgé.

Apport vitamino-calcique associé au traitement spécifique de l'ostéoporose chez des patients présentant un risque de carence en vitamine D et en calcium.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

Adultes et personnes âgées

Un comprimé, une fois par jour.

Populations particulières

Population pédiatrique :

Steovit Forte citron comprimés n'est pas destiné à usage chez l'enfant et l'adolescent.

Insuffisance rénale :

Steovit Forte citron ne doit pas être administré à des patients présentant une insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est requis.

Mode d'administration

Voie orale. Le comprimé doit être croqué ou sucé.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

- Insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73m²)
- Pathologies et/ou conditions entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie.
- Calculs rénaux (néphrolithiase)
- Hypervitaminose D

EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquents (≥ 1/1.000, < 1/100), rares (≥ 1/10.000, < 1/1.000), très rares (< 1/10.000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affection du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité telles que des angio-œdèmes et des œdèmes laryngés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : hypercalcémie et hypercalciurie.

Très rares : Syndrome du lait et des alcalins (un besoin fréquent d'uriner; des céphalées persistantes; une perte d'appétit persistante; des nausées ou des vomissements; une fatigue ou une faiblesse inhabituelles; une hypercalcémie; une alcalose et une insuffisance rénale). Habituellement observés uniquement en cas de surdosage.

Affections gastro-intestinales

Rares : constipation, dyspepsie, flatulence, nausées, douleur abdominale et diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rares : prurit, rash et urticaire.

Populations particulières

Chez les patients insuffisants rénaux : risque potentiel d'hyperphosphatémie, de néphrolithiase et de néphrocalcinose.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Les comprimés à croquer sont disponibles en emballage de : Pilulier en HDPE avec capuchon à visser en HDPE: 15, 30, 40, 60 et 90 comprimés.

Plaquette de PVC/PE/PVdC/Aluminium : 7, 14, 28, 50x1 (emballages unitaires), 56, 84, 112, 140 et 168 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

MODE DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Belgium

L. Da Vincilaan 7

1930 Zaventem

NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE324931 (plaquette)

BE325044 (pilulier)

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2017



CYSTITE ?

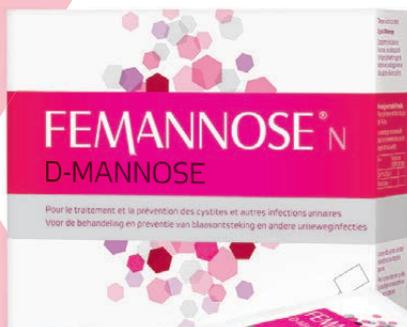
VITE, FEMANNOSE[®] N !



FEMANNOSE[®] N

NOUVEAU

Goût fruité
Sans sucre ajouté



- **Traite** et **prévient** efficacement les cystites et infections urinaires
- Formule à base de **D-Mannose**
- **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

Dispositif médical.

 **melisana**
Klosterfrau Group