

1
VOL 30
FÉVRIER
MARS
2025

Éditeur responsable: V. Leclercq • 8300 Knokke-Heist

Bimestriel - Ne paraît pas en janvier et juillet
Bureau de dépôt: Charleroi X - P301156. ISSN 1372-4185



NEURONE

neurone.be

LA REVUE BELGE DES NEUROSCIENCES



BELGIAN STROKE COUNCIL

Noémie Ligot:
priorité à la mise en place d'un registre

| Noémie Ligot (Hôpital Érasme)

ENCÉPHALE 2025

**Vers une psychiatrie moderne
et plus personnalisée**

| Chloé Vaneeren

**La transplantation de microbiote
fécal comme traitement possible
de la maladie de Parkinson**

| Arnout Bruggeman (UZ Gent)

wakix[®]
Pitolisant

Traitement de première ligne pour la narcolepsie avec et sans cataplexie.

NOUVEAU : WAKIX EST DÉSORMAIS DISPONIBLE POUR LES ENFANTS À PARTIR DE 6 ANS.

Vivre pleinement éveillé

- ▶ Wakix[®] a prouvé son efficacité dans le traitement de la somnolence diurne excessive et de la cataplexie chez les adultes et les enfants atteints de narcolepsie^(1,2).
- ▶ Wakix[®] ne montre aucune augmentation de la dopamine dans le complexe strié, y compris le noyau accumbens⁽¹⁾.

Wakix[®] est remboursé uniquement en cas de narcolepsie de type 1 (narcolepsie avec cataplexie)⁽³⁾
Une seule prise orale par jour, au petit-déjeuner⁽¹⁾.



Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « EFFETS INDÉSIRABLES » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : WWakix 4,5 mg comprimés pelliculés, Wakix 18 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Wakix 4,5 mg : Chaque comprimé contient 4,45 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant. Wakix 18 mg : Chaque comprimé contient 17,8 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit (RCP). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé), Wakix 4,5 mg : Comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 3,7 mm de diamètre, marqué « 5 » sur une face. Wakix 18 mg : Comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 7,5 mm de diamètre, marqué « 20 » sur une face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Wakix est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie (voir aussi rubrique 5.1 du RCP). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des troubles du sommeil. **Posologie: Adultes :** Wakix doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. La dose thérapeutique optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser la dose de 36 mg/jour : 1^{ère} semaine : une posologie initiale de 9 mg (2 comprimés à 4,5 mg) par jour, 2^{ème} semaine : la posologie peut être augmentée à 18 mg (1 comprimé à 18 mg) par jour ou diminuée à 4,5 mg (1 comprimé à 4,5 mg) par jour. 3^{ème} semaine : la posologie peut être augmentée à 36 mg (2 comprimés à 18 mg) par jour. À tout moment, la dose peut être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) ou augmentée (jusqu'à 36 mg par jour) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient. La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit-déjeuner et avant midi. **Maintien de l'efficacité :** Les données d'efficacité à long terme étant limitées (voir rubrique 5.1 du RCP), le maintien de l'efficacité du traitement doit être évalué régulièrement par le médecin. **Populations particulières : Patients âgés :** Les données disponibles chez les patients âgés sont limitées. Par conséquent, des adaptations de la dose peuvent être nécessaires en fonction du statut de la fonction rénale et hépatique de ces patients. **Insuffisance rénale :** Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 18 mg. **Insuffisance hépatique :** Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), deux semaines après l'instauration du traitement, la dose quotidienne peut être augmentée sans excéder une dose maximale de 18 mg (voir rubrique 5.2 du RCP). Pitolisant est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 4.3 du RCP). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. **Population pédiatrique :** Wakix doit être utilisé à la dose optimale, en fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance, selon un schéma d'augmentation de la dose par palier, sans dépasser la dose de 36 mg/jour (18 mg/jour chez l'enfant de moins de 40 kg). **Semaine 1 :** posologie initiale de 4,5 mg (un comprimé à 4,5 mg) par jour. **Semaine 2 :** la posologie peut être augmentée à 9 mg (deux comprimés à 4,5 mg) par jour. **Semaine 3 :** la posologie peut être augmentée à 18 mg (un comprimé à 18 mg) par jour. **Semaine 4 :** chez les enfants pesant 40 kg et plus, la posologie peut être augmentée à 36 mg (deux comprimés à 18 mg) par jour. À tout moment, la posologie peut être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) ou augmentée (jusqu'à 36 mg par jour) chez l'enfant de moins de 40 kg selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient. La posologie quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit-déjeuner. **Métabolisme :** Par rapport aux métabolismes normaux de CYP2D6, on observe chez les métaboliseurs lents de CYP2D6 une plus grande exposition systémique (jusqu'à 3 fois). Le schéma de titration par palier devra tenir compte de cette exposition plus élevée. **Mode d'administration :** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **EFFETS INDÉSIRABLES :** **Résumé du profil de tolérance :** Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec le pitolisant chez les patients adultes sont les suivants : insomnie (8,4 %), céphalées (7,7 %), nausées (4,8 %), anxiété (2,1 %), irritabilité (1,8 %), sensations vertigineuses (1,4 %), dépression (1,3 %), tremblements (1,2 %), troubles du sommeil (1,1 %), fatigue (1,1 %), vomissements (1,0 %), vertiges (1,0 %) dyspepsie (1,0 %), augmentation du poids (0,9 %), douleur abdominale haute (0,9 %). Les effets indésirables les plus graves rapportés avec le pitolisant sont une diminution anormale du poids (0,09 %) et un avortement spontané (0,09 %). **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques conduits avec le pitolisant dans la narcolepsie et autres indications. Ils sont listés selon les termes préférentiels MedDRA par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit, rétention d'eau. Rare : anorexie, hyperphagie, troubles de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Fréquent : insomnie, anxiété, irritabilité, dépression, troubles du sommeil. Peu fréquent : agitation, hallucinations, hallucinations visuelles/auditives, labilité émotionnelle, rêves anormaux, dyssonnie, insomnie de maintien, insomnie initiale, insomnie terminale, nervosité, tension, apathie, cauchemar, impatience, crise d'anxiété, diminution de la libido, augmentation de la libido, idées suicidaires. Rare : comportement anormal, état confusionnel, humeur dépressive, excitabilité, pensées obsessionnelles, dysphorie, hallucinations hypnopompiques, symptôme dépressif, hallucinations hypnagogiques, déficience mentale. **Affections du système nerveux :** Fréquent : céphalées, vertiges, tremblements. Peu fréquent : dyskinésie, trouble de l'équilibre, cataplexie, troubles de l'attention, dystonie, phénomène on/off, hypersomnie, migraine, hyperactivité psychomotrice, syndrome des jambes sans repos, somnolence, épilepsie, bradykinésie, paresthésie. Rare : perte de conscience, céphalée de tension, troubles de la mémoire, mauvaise qualité du sommeil. **Affections oculaires :** Peu fréquent : diminution de l'acuité visuelle, blépharospasme. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Fréquent : vertiges. Peu fréquent : acouphènes. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : extrasystoles, bradycardie. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : hypertension, hypotension, bouffées de chaleur. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bâillements. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : nausées, vomissements, dyspepsie. Peu fréquent : bouche sèche, douleur abdominale, diarrhée, gêne abdominale, douleur abdominale haute, constipation, reflux gastro-œsophagien, gastrite, douleurs gastro-intestinales, hyperacidité, paresthésie orale, douleurs stomacales. Rare : distension abdominale, dysphagie, flatulence, odynophagie, entérocolite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : érythème, prurit, éruption, hyperhydryose, transpiration. Rare : éruption cutanée toxique, photosensibilité. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Peu fréquent : arthralgies, dorsalgies, rigidité musculaire, faiblesse musculaire, douleurs musculo-squelettiques, myalgies, douleurs aux extrémités. Rare : douleur dans le cou, douleur thoracique musculo-squelettique. **Affections rénales et urinaires :** Peu fréquent : pollakiurie. **Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :** Rare : avortement spontané. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Peu fréquent : métrorragies. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : fatigue. Peu fréquent : asthénie, douleur dans la poitrine, sensation anormale, malaise, œdème, œdème périphérique. Rare : douleur, sueurs nocturnes, sensation d'oppression. **Investigations :** Peu fréquent : augmentation du poids corporel, diminution du poids corporel, augmentation des enzymes hépatiques, prolongation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation des gamma GT. Rare : augmentation de la créatine phosphokinase, anomalie de l'état général, troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme, inversion de l'onde T sur l'électrocardiogramme. **Description de certains effets indésirables :** **Céphalée et insomnie :** Au cours des études cliniques, des épisodes de maux de tête et d'insomnie ont été rapportés (7,7 % et 8,4 %). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Si les symptômes persistent, une diminution de la dose quotidienne ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés. **Troubles gastriques :** Des troubles gastriques, causés par l'hyperacidité, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 3,5 % des patients recevant du pitolisant. Ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée. Si ces effets persistent, un traitement correctif avec un inhibiteur de la pompe à protons peut être initié. **Population pédiatrique (6 à 17 ans) :** La population pédiatrique a été étudiée dans un essai multicentrique randomisé en double aveugle contre placebo ; un total de 73 enfants et adolescents atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie ont été traités par pitolisant pendant 8 semaines. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants et les adolescents étaient similaires à ceux observés chez les adultes. Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment rapportés dans cette population étaient céphalées (11 %), insomnie (5,5 %), hypertension (2,7 %). **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 : BE : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance ; Site internet : www.notifierunefetindesirable.be - e-mail : adrif@afmps.be. LU : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.quichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bioprojet Pharma, 9, rue Rameau, 75002 Paris, France. **NUMÉRI(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/15/1068/001-004. **MODE DE DÉLI-VRANCE :** Médicament sur prescription médicale. **DATE DE L'APPROBATION DU TEXTE :** 24/02/2024. **VERSION 09/2024**

RÉFÉRENCES :
1. SPC – Summary of Product Characteristics - Current version 2, Dauvilliers Y et al, 2023. Safety and efficacy of pitolisant in children aged 6 years or older with narcolepsy with or without cataplexy: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial Lancet Neurol 2023; 22: 303-11. 3. <https://webapps.riziv-inami.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/fr/Public/RequestForm> -> Wakix

NEURONE

Mensuel - 6x par an
(éditions spéciales incluses)

Neurone
est une publication
réservée aux neurologues,
psychiatres, neurochirurgiens
et spécialistes de la douleur

Tirage: 3.100 exemplaires

Rédacteur en chef

Claude Leroy

Rédacteur-adjoint

Alex Van Nieuwenhove
neurone@rmnet.be

Production

Denis Thiry

Assistante de rédaction

Raquel Lacroix

Publicité

France Neven
f.neven@rmnet.be
Valérie Wets
v.wets@rmnet.be

Éditeur responsable

Docteur V Leclercq

Abonnement annuel

(abonnement@rmnet.be):

Papier: 210€ (Belgique)
Digital: 210€

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



Copyright
Reflexion Medical Network
Avenue Gustave Demey 57
1160 Auderghem
02/785.07.20

Cerveau sain, économie résiliente: la clé pour un avenir durable et productif



ÉDITORIAL

Le cerveau, l'organe le plus complexe du corps humain, continue de défier la communauté scientifique. Décrypter ses mécanismes, traiter ses pathologies et concevoir des traitements innovants demeurent des enjeux cruciaux. Plus d'un milliard de personnes vivent avec un trouble neurologique ou mental dans le monde, ce qui en fait la principale cause d'invalidité et la seconde cause de mortalité. Ce fardeau risque de s'alourdir encore avec le vieillissement démographique, devenant ainsi une préoccupation de plus en plus pressante.

Relever le défi des maladies neurologiques et mentales va bien au-delà de la «simple» gestion d'un fardeau. Les troubles cérébraux ont un impact considérable sur notre société, nos systèmes de santé, notre économie et notre marché du travail. Privilégier la santé cérébrale et la placer au centre de nos évolutions sociales permettrait de favoriser une approche préventive à chaque étape de la vie, et pas uniquement lorsqu'un trouble se manifeste. Cette approche prend de l'ampleur dans les plus hautes sphères décisionnelles du développement socio-économique, comme en a témoigné le Forum économique mondial 2025 à Davos (Suisse). Une session dédiée à l'économie du cerveau figurait pour la première fois au programme officiel, soulignant l'importance d'une approche préventive tout au long de la vie pour libérer le potentiel économique d'une société.

Ces évolutions s'inscrivent dans un paysage de transformations profondes, dont le virage vers une économie axée sur le soin, la transition écologique, l'essor du numérique et la bioéconomie. La transition vers l'économie du soin se focalise sur la reconnaissance et l'investissement dans les services de soins, estimés indispensables à

la prospérité économique et au bien-être collectif. La transition écologique aspire à des sociétés durables et équitables face aux défis environnementaux. La transformation numérique vise à libérer le potentiel de croissance digitale, à déployer des solutions innovantes pour les entreprises et les citoyens, ainsi qu'à améliorer l'accessibilité et l'efficacité des services. Enfin, la bioéconomie se caractérise par l'adoption d'un système économique reposant sur l'utilisation de ressources biologiques pour la création de produits, services et processus.

Investir dans des sociétés où la santé cérébrale est optimale, incluant le bien-être du cerveau et les aptitudes cognitives, constitue un avantage économique crucial pour la prospérité des économies futures. En négligeant la santé cérébrale et la capacité d'adaptation, nous entravons notre potentiel d'innovation et compromettons la qualité des transitions socio-économiques. La transition d'une économie cérébrale défaillante, qui épuise les ressources intellectuelles, vers une économie cérébrale florissante, qui préserve et restaure nos capacités cognitives, jouera un rôle crucial dans ces transformations majeures.

Il est impératif de créer une économie propice au cerveau en accordant la priorité aux investissements dans ces domaines clés, tout en optimisant la santé cérébrale par la réduction des risques et l'augmentation des facteurs de protection. Cette approche ne représente pas seulement un investissement dans le bien-être individuel: en priorisant ces efforts, une société peut développer une population plus résiliente, accomplie et efficace, capable de surmonter les enjeux de demain.



Frédéric Destrebecq¹, Tao Buck²

1. *European Brain Council, Executive Director*
2. *Communications & Events Assistant*

Source
Nail-Beatty O, Ibanez A, Ayadi R, et al. Brain health is essential for smooth economic transitions: towards socio-economic sustainability, productivity and well-being. *Brain Commun* 2024;6(6):fcae360.

Dénomination du médicament : Laseaxan 80 mg capsules molles. Composition qualitative et quantitative : Substance active : Une capsule molle contient 80 mg de Lavandula angustifolia Mill., aetheroleum (huile de lavande). Excipient à effet notoire : sorbitol, environ 12 mg/capsule molle. Forme pharmaceutique : Capsules molles. Capsule ovale molle opaque de couleur bleu mauve. Indications thérapeutiques : Médicament à base de plantes pour le traitement d'une période d'état d'anxiété. Laseaxan est indiqué chez les adultes. Posologie et mode d'administration : Posologie : Adultes : une capsule molle prise une fois par jour à peu près à la même heure. La durée de traitement ne doit pas dépasser 3 mois. Si les symptômes restent inchangés après un mois de traitement ou si les symptômes s'aggravent, il faut consulter un médecin. Population pédiatrique : L'utilisation de Laseaxan chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée en raison de l'absence de données. Mode d'administration : Les capsules molles doivent être prises avec suffisamment de liquide, de préférence un verre d'eau, sans être mâchées ou croquées. Laseaxan ne doit pas être pris en position allongée. Contre indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique. Effets indésirables: L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de fréquence suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ; Affections du système immunitaire : Fréquence indéterminée : des réactions d'hypersensibilité graves avec gonflement, troubles circulatoires et/ou troubles respiratoires ont été rapportées. Dans




Emballage	CNK	PP (TVA incl.)
28 capsules molles	3973-542	€ 19,96
42 capsules molles	4237-491	€ 28,15

un tel cas, il faut consulter immédiatement un médecin. Si des réactions d'hypersensibilité surviennent, il faut arrêter la prise de Laseaxan. Affections gastro intestinales : Fréquent : éructations. Fréquence indéterminée : autres symptômes gastro intestinaux. Affections de la peau et du tissu sous cutané :

Fréquence indéterminée : réactions cutanées allergiques. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe, Allemagne. BE542604. Délivrance : Médicament non soumis à prescription médicale. Date de mise à jour du texte : 01-2024.


Références : 1. RCP Laseaxan® ; 2. Kasper S. et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in mild-to-moderate depression: a randomized, placebo- and reference-controlled trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2024. doi: 10.1007/s00406-024-01783-2. Epub ahead of print. PMID: 38558147 ; 3. Dold M, Bartova L, Volz HP, Seifritz E, Möller HJ, Schläfke S, Kasper S. Efficacy of Silexan in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2023 Oct;273(7):1615-1628. doi: 10.1007/s00406-022-01547-w. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36717399 ; 4. Dold M, Möller HJ, Volz HP, Seifritz E, Schläfke S, Bartova L, Kasper S. Baseline symptom severity and efficacy of Silexan in patients with anxiety disorders: A symptom-based, patient-level analysis of randomized, placebo-controlled trials. Eur Psychiatry. 2024 Mar 1;67(1):e23. doi: 10.1192/j.eurpsy.2024.16

LAS rédaction : 2024-09-25 F075

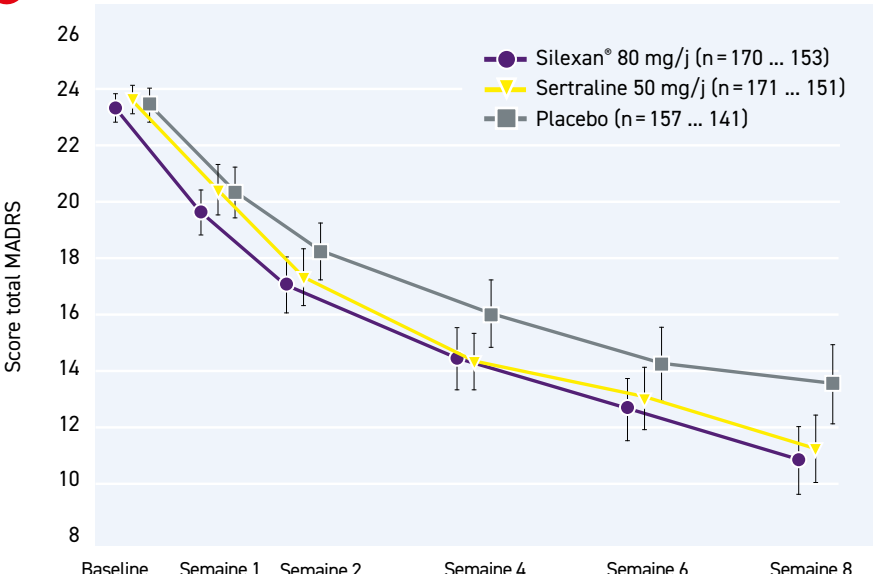


Laseaxan® est un médicament dont chaque capsule contient 80 mg de Silexan®. ¹

Silexan® est une huile de lavande unique qui dépasse les exigences de qualité de la Pharmacopée européenne. ²



SILEXAN® A UN EFFET ANTIDÉPRESSEUR PROUVÉ ²



Semaine	Silexan® 80 mg/j (n=170 ... 153)	Sertraline 50 mg/j (n=171 ... 151)	Placebo (n=157 ... 141)
Baseline	~23.5	~23.5	~23.5
Semaine 1	~20.0	~20.5	~20.5
Semaine 2	~17.0	~17.5	~18.0
Semaine 4	~14.5	~14.5	~15.5
Semaine 6	~13.0	~13.0	~14.0
Semaine 8	~11.0	~11.5	~13.5

Étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, double dummy, en groupes parallèles. Changement du score MADRS* entre le début de l'étude et la semaine 8. Silexan® vs placebo et sertraline vs placebo p < 0,01. *Échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg (MADRS) : questionnaire composé de 10 questions pour évaluer la sévérité de la dépression.

Silexan® présente une efficacité significative dans le trouble dépressif majeur léger à modéré. ²

SILEXAN®

A UN EFFET ANTIDÉPRESSEUR DE PERTINENCE CLINIQUE, SUPÉRIEUR À PLACEBO. ²

SILEXAN®

A UN EFFET ANTIDÉPRESSEUR COMPARABLE À CELUI DE LA SERTRALINE. ²

NOUVELLE ÉTUDE CLINIQUE !

COMITÉ DE RÉDACTION

J Bertrand
 G Briganti
 P Boon
 H Carton
 R Cluydts
 P Cosyns
 L Crevits
 J Croonenberghs
 PP De Deyn
 K Demyttenaere
 A De Nayer
 J De Reuck
 M Dierick
 R El Tahry
 M Floris
 R Gonsette
 B Gribomont
 M Kerkhofs
 C Lejeune
 P Linkowski
 J Mendlewicz
 G Moonen
 P Papart
 J Peuskens
 C Plets
 R Poirrier
 JP Roussaux
 B Sadzot
 J Schoenen
 P Van den Bergh
 J Van den Stock
 D Van West
 N Zdanowicz



SOMMAIRE

3

ÉDITORIAL

Cerveau sain, économie résiliente: la clé pour un avenir durable et productif

| Frédéric Destrebecq
 (European Brain Council, Executive Director), et al.



6

L'ECT a-t-elle un rôle dans le traitement du trouble de stress post-traumatique?

| Laura Callens
 (Hôpital psychiatrique Heilige Familie Kortrijk), et al.

BELGIAN NEUROLOGICAL SOCIETY

9

BNS Research Prizes and Fellowships 2024

| Dominique-Jean Boulliez



11

L'ataxie en 2024: nouveaux développements cliniques

| Bert van de Warrenburg (Radboud University, Nijmegen, Pays-Bas), Jan Vanham (Rédaction)

15

La transplantation de microbiote fécal comme traitement possible de la maladie de Parkinson

| Alhout Bruggeman (Service de neurologie, UZ Gent), et al.



20

Encéphale 2025

Vers une psychiatrie moderne et plus personnalisée

| Chloé Vaneeren



25

Belgian Stroke Council

Noémie Ligot: priorité à la mise en place d'un registre

| D'après une interview de Noémie Ligot (Hôpital Érasme), par Jean-Marie Dekesel



31

La mémoire autobiographique, clé de voûte de notre identité

Je me souviens, donc je suis et je serai

| Philippe Lambert

**Laura Callens¹,
Pascal Sienaert²**

1. Hôpital psychiatrique Heilige
Familie Kortrijk

2. Centre académique d'ECT et de
neuromodulation (Academisch
Centrum voor ECT en
Neuromodulatie, AcCENT), UPC KU
Leuven, campus Kortenberg

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est une affection invalidante associée à un risque accru de mortalité. En dépit des traitements existants, comme les antidépresseurs et/ou la psychothérapie, il est souvent difficile d'atteindre une rémission complète.

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est un traitement efficace pour les troubles de l'humeur et les troubles psychotiques, mais elle n'est pas agréée pour le traitement du TSPT. Les données sont toutefois de plus en plus nombreuses sur le rôle possible de l'ECT dans le TSPT. Dans cet article, nous décrivons la littérature existante. Dix-huit études ont rempli nos critères d'inclusion. Elles suggèrent que l'ECT a possiblement un effet positif, y compris sur les symptômes clés du TSPT, certes principalement chez les patients atteints d'affections morbides telles que dépression et schizophrénie. Bien que certaines études évoquent une amélioration des symptômes clés du TSPT, indépendante de la diminution des symptômes dépressifs, il est prématuré de tirer des conclusions claires au départ de ces recherches limitées.



L'ECT a-t-elle un rôle dans le traitement du trouble de stress post-traumatique?

Introduction

Affichant une prévalence à vie estimée autour des 4%, le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est une affection qui peut considérablement impacter le fonctionnement quotidien (1). Les patients présentent divers symptômes, tels que souvenirs vifs et/ou rêves du traumatisme, réactions dissociatives, évitement de stimuli liés au traumatisme et altérations négatives des fonctions cognitives et de l'humeur. L'affection est associée à un risque majoré de suicidalité et de décès (2). Près de la moitié des patients souffrant de TSPT répond également aux critères diagnostiques du trouble dépressif majeur (TDM) (3).

Les traitements recommandés incluent la psychothérapie, les antidépresseurs, les thymorégulateurs, les anti-adrénérgiques, les anxiolytiques et les antipsychotiques atypiques (1, 2, 4). Malgré ces options thérapeutiques, un tiers des patients environ développe des symptômes chroniques. Le TSPT chronique est corrélé à une atrophie des neurones hippocampiques, des perturbations neuroendocrines et des modifications de la structure cérébrale (2). Bien que le TSPT ne soit actuellement pas considéré comme une indication pour l'électroconvulsivothérapie (ECT), plusieurs auteurs plaident en faveur de son utilisation en cas de TSPT résistant au traitement, non seulement

pour le traitement de la dépression comorbide, mais aussi pour le soulagement des symptômes clés du TSPT (2-4). Quelque 10% des patients traités par ECT pour un TDM remplissent aussi les critères diagnostiques du TSPT (5). L'éventuel effet favorable de l'ECT sur les symptômes clés du TSPT, indépendamment de l'amélioration des symptômes dépressifs, n'est toutefois pas encore clairement démontré. Une récente méta-analyse de cinq études contrôlées randomisées a conclu à cet effet favorable autonome (6). Dans le présent article, nous passons en revue la littérature existante sur le rôle de l'ECT dans le traitement des symptômes clés du TSPT.

Méthode

Nous avons lancé des recherches dans les bases de données *PubMed*, *Embase*, *Web of Science* et *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, ainsi que dans le registre *Clinicaltrials.gov*, en utilisant les mots-clés «*electroconvulsive therapy*» et «*post-traumatic stress disorder*». Nous avons suivi les recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) de 2020. Nous avons supprimé les doublons et examiné les résumés des publications trouvées. Nous avons inclus des articles évalués par les pairs rédigés en anglais qui portaient sur des patients

adultes avec un diagnostic de TSPT et qui faisaient état des résultats de l'ECT sur les symptômes clés du TSPT.

Résultats

La recherche dans la littérature a initialement généré 1.055 articles (7). Après suppression des doublons, nous avons présélectionné 746 études. Nous en avons exclu 712 sur la base des titres et des résumés. Nous n'avons pas pu trouver 3 publications. Nous avons évalué le texte complet des 31 articles restants. Au final, 18 études ont rempli les critères d'inclusion: 3 revues (dont une méta-analyse), 4 études prospectives (dont 2 essais randomisés contrôlés [ERC]), 4 études rétrospectives et 8 descriptions de cas.

Les études prospectives

Un ERC en simple aveugle a étudié l'impact de l'ECT sur la reconsolidation de souvenirs traumatiques. Les investigateurs ont randomisé 28 patients souffrant de grave dépression et de TSPT comorbide vers un groupe devant garder un souvenir traumatique à l'esprit avant chaque traitement ($n = 14$) ou vers un groupe invité à se remémorer un souvenir non traumatique ($n = 14$). Sur les 28 patients, 21 individus de sexe féminin ont terminé l'évaluation post-ECT. Après le traitement par ECT, les deux groupes présentaient une diminution significative des scores sur les

échelles *Modified PTSD Symptom Scale Self-Report* (MPSS-SR) et *Clinician Administered PTSD Scale for DSM-5* (CAPS-5). Au suivi de 3 mois, les scores MPSS-SR et CAPS-5 affichaient toujours une amélioration significative. Les sous-échelles ont, elles aussi, montré de considérables améliorations sur tous les domaines de symptômes (intrusion, évitement, cognition et humeur, excitation et réactivité, souffrance ou limitations, sévérité globale et symptômes totaux de TSPT). Les plus grandes améliorations ont été notées au niveau des sous-échelles pour l'intrusion et pour la cognition et l'humeur. Ces résultats suggèrent que l'ECT peut être efficace pour réduire les symptômes de TSPT chez les patients souffrant de dépression comorbide. La réactivation de souvenirs traumatiques avant chaque séance ne produit pas d'effet supplémentaire (1).

Un petit ERC en double aveugle a comparé deux modalités de traitement par ECT: la «*Low Amplitude Seizure Therapy*» (LAP-ST) et l'ECT unilatérale droite standard avec une stimulation correspondant à 6 fois le seuil épileptogène. Le critère d'évaluation primaire était la sévérité des symptômes de TSPT, évaluée au moyen de la *PTSD Checklist* (PCL). Les chercheurs ont randomisé 7 patients, dont 5 ont terminé l'étude. Il y a eu une baisse rapide et significative des scores PCL (2).

Margoob et al. ont fait état d'une étude prospective ouverte de 20 patients atteints de TSPT chronique et sévère, dont l'état ne s'était pas amélioré après 4 cures d'antidépresseurs et au moins 12 semaines de thérapie cognitivo-comportementale. Dix-sept patients ont terminé l'étude. Un traitement de 6 séances d'ECT bitemporale a induit une amélioration significative des sous-échelles CAPS et du score CAPS total, et ce indépendamment de l'amélioration des symptômes dépressifs. Et l'amélioration était toujours quantifiable 4 à 6 mois plus tard (4).



Araujo et al. ont randomisé 14 patients atteints de grave TSPT résistant au traitement pour subir une séance d'ECT immédiatement après la réminiscence d'un souvenir traumatique (n = 8) ou d'un souvenir neutre (n = 6). L'ECT appliquée après le rappel d'un souvenir traumatique a entraîné une plus grande amélioration des symptômes de TSPT et une plus grande diminution de la réactivité subjective au souvenir traumatique (8).

Les études rétrospectives

Une étude de cohorte rétrospective, ayant aussi inclus 10 patients souffrant de TDM et de TSPT, a fait rapport d'une diminution significative des symptômes clés du TSPT. Après 12 mois d'ECT de fond, les investigateurs ont également remarqué une augmentation de la variabilité de la fréquence cardiaque (3). Kaster et al. ont mené une étude de cohorte rétrospective appariée pour comparer la réponse clinique et les effets cognitifs de l'ECT chez 75 patients atteints de TDM et de trouble de la personnalité borderline (TPB) ou de TSPT comorbide et chez 75 patients atteints de TDM sans comorbidité. Ils n'ont pas établi de différence de réponse clinique entre les groupes (9). Dans une étude rétrospective ayant inclus 26 patients souffrant de TDM et de TSPT comorbide, un tiers environ des participants a connu une diminution de 20% des symptômes de TSPT, indépendamment de l'amélioration du TDM. Le pourcentage de réponse pour le TDM était de 50%; le taux de rémission, de 42% (10).

Discussion

La littérature actuelle est limitée en ce qui concerne l'utilisation de l'ECT dans le TSPT. Dix-huit études décrivent un total de 250 patients traités par ECT pour un TSPT, avec ou sans épisode dépressif comorbide. Les études qui utilisent un critère d'évaluation objectif montrent une amélioration significative des symptômes clés du TSPT chez la majorité des patients.

Certaines études observent surtout une amélioration des intrusions, mais d'autres (groupes de) symptômes s'améliorent aussi. Le chevauchement considérable des symptômes avec le TDM soulève une difficulté dans l'interprétation de l'amélioration. En effet, près de la moitié des patients souffrant de TSPT répond également aux critères diagnostiques du TDM. Une amélioration des symptômes dépressifs peut aussi induire une amélioration des symptômes de TSPT (3, 4). Néanmoins, deux études prospectives (1, 4) démontrent que les symptômes clés du TSPT connaissent une amélioration indépendante de celle des symptômes dépressifs. Le chevauchement du score CAPS et des symptômes de dépression est modeste, et la corrélation entre l'amélioration du score CAPS et du score MADRS était faible. Bien que ces données soient prometteuses, elles doivent être répétées (4). La conclusion de Youssef, selon laquelle «*les preuves disponibles ne permettent pas de distinguer les effets de l'ECT sur les symptômes de TSPT de ceux sur la dépression comorbide*» (Youssef et al., 2017), reste vraisemblablement valable (20). La plupart des études n'ont pas de groupe témoin, ont une petite taille d'échantillon et évaluent une population très hétérogène, la plupart des patients souffrant de TSPT chronique résistant au traitement, associé à différentes comorbidités, et les critères d'évaluation utilisés étant divers et variés. Dans la majorité des études, l'impact de l'ECT sur le TSPT n'est pas évalué au niveau des symptômes. Seules deux études ont appliqué l'échelle CAPS et ont fait état des scores sur ses sous-échelles.

Conclusion

La littérature actuelle suggère un effet bénéfique de l'ECT sur les symptômes clés du TSPT. Bien que certaines études indiquent que cette amélioration est indépendante de l'amélioration de la dépression comorbide, les preuves publiées pour l'étayer sont trop limitées pour permettre de

tirer des conclusions claires. La signification de modifications induites par l'ECT au niveau des souvenirs traumatiques manque, elle aussi, de clarté. La recherche doit se poursuivre. En attendant, l'ECT peut être envisagée en cas de TSPT sévère et résistant au traitement, de préférence chez les patients souffrant de troubles thymiques comorbides, après une évaluation soigneuse des risques potentiels et des bénéfices escomptés.

Références

1. Tang VM, Trought K, Gicas KM, et al. Electroconvulsive therapy with a memory reactivation intervention for post-traumatic stress disorder: A randomized controlled trial. *Brain Stimul.* 2021;14:635-42.
2. Youssef NA, Dhanani S, Rosenquist PB, et al. Treating posttraumatic stress disorder symptoms with low amplitude seizure therapy (LAP-ST) compared with standard right unilateral electroconvulsive therapy: A pilot double-blinded randomized clinical trial. *J ECT.* 2020;36:291-95.
3. Ahmadi N, Moss L, Hauser P, Nemeroff, C, et al. Clinical outcome of maintenance electroconvulsive therapy in comorbid Posttraumatic Stress Disorder and major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2018;105:132-6.
4. Margob MA, Ali Z, Andrade C. Efficacy of ECT in Chronic, Severe, Antidepressant- and CBT-Refractory PTSD: An Open, Prospective Study. *Brain Stimul.* 2010;3:28-35.
5. Youssef NA, Brodsky L, Patel RS. Posttraumatic stress disorder comorbidity in patients undergoing ECT for major depressive disorder. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2023 Nov;35(4):223-7.
6. Zhong M, Liu Q, Li L, et al. Evaluating the effect of electroconvulsive therapy (ECT) on post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis of five studies. *J. Psychiatr. Res.* 2023;164:37-45.
7. Bossuyt PM, Boutron I, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372.
8. Araújo AC, Carui N, Guirado AG, et al. (2023). Traumatic memory retrieval followed by electroconvulsive therapy as a treatment for posttraumatic stress disorder: A pilot study. *Psychiatry Res.* 2023;326:115353.
9. Kaster TS, Goldbloom DS, Daskalakis ZJ, et al. Electroconvulsive therapy for depression with comorbid borderline personality disorder or post-traumatic stress disorder: A matched retrospective cohort study. *Brain Stimul.* 2018;11:204-12.
10. Watts BV. Electroconvulsive therapy for comorbid major depressive disorder and posttraumatic stress disorder. *J. ECT.* 2007;3:93-5.
11. Watts BV, Grot A. Retrospective evaluation of the dexamethasone suppression test as a predictor of response to electroconvulsive therapy in patients with comorbid major depressive disorder and posttraumatic stress disorder. *J. ECT.* 2010;26:213-7.
12. Hellsley S, Sheikh T, Kim KY, et al. ECT therapy in PTSD. *Am. J. Psychiatry.* 1999;156:494-5.
13. Hanretta AT, Malek-Ahmadi P. Combined use of ECT with duloxetine and olanzapine: A case report. *J. ECT.* 2006;22:139-41.
14. Ozdemir B, Garip B, Oznur T, et al. Post-traumatic stress disorder and comorbid psychotic disorder: Electroconvulsive therapy response in two patients. *Trauma sonrası stres bozukluğu ve eşlik eden psikotik bozukluk: İki olguda elektrokonvulsif tedaviye yanıt.* *Psychiatr. Clin. Psychopharmacol.* 2013;23:373-7.
15. Gahr M, Schönfeldt-Leuona C, Spitzer M, et al. Electroconvulsive therapy and posttraumatic stress disorder: First experience with conversation-based reactivation of traumatic memory contents and subsequent ECT-mediated impairment of reconsolidation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2014;26:E38-E39.
16. Webster KD, Michalowski S, Hranilovich TE. Multimodal Treatment With ECT for Identity Integration in a Patient With Dissociative Identity Disorder, Complex Post-traumatic Stress Disorder, and Major Depressive Disorder: A Rare Case Report. *Front. Psychiatry.* 2018;9.
17. Shore O, Chen P, Korah T. Electroconvulsive therapy for trauma-related nightmares: A case report and commentary. *Cureus.* 2021;13:e16546.
18. Rashid A, Fipps DC. Electroconvulsive therapy and successful treatment of rapidly fluctuating psychotic dissociations in a patient with chronic schizophrenia and posttraumatic stress disorder. *J. ECT.* 2021;37:E43-E44.
19. Andrade C, McCall WV, Youssef NA. Electroconvulsive therapy for post-traumatic stress disorder: efficacy, mechanisms, and a hypothesis for new directions. *Expert Rev. Neurother.* 2016;16:749-53.
20. Youssef NA, McCall WV, Andrade C. The role of ECT in posttraumatic stress disorder: A systematic review. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2017;29:62-70.

Dominique-Jean Bouilliez



Deux prix de recherche ont été attribués par la *Belgian Neurological Society* pour l'année 2024 pour des études originales publiées dans des journaux internationaux, l'une sur la maladie de Parkinson, l'autre sur la maladie d'Alzheimer.



BNS Research Prizes and Fellowships 2024

Arnout Bruggeman (UZ Gent) a été retenu pour un article publié sur les effets cliniques et l'innocuité d'une seule transplantation de microbiote fécal chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce (1). Les résultats récoltés ont montré qu'une seule transplantation fécale administrée par voie nasojéjunale induit des effets bénéfiques légers, mais durables, sur les symptômes moteurs (le MDS-UPDRS [*Movement Disorders Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale*] s'est amélioré de 5,8 points; $p = 0,0235$) ainsi que sur les symptômes digestifs (constipation) chez les patients atteints de maladie de Parkinson à un stade précoce. Ces résultats mettent en évidence le potentiel de la modulation du microbiome intestinal en tant qu'approche

thérapeutique et justifient une exploration plus approfondie de la transplantation fécale sur de plus grandes cohortes de patients atteints de la maladie de Parkinson à divers stades de la maladie.



Arnout Bruggeman
(UZ Gent)



Astrid Devulder
(UZ Leuven)

L'autre prix a été attribué à Astrid Devulder (UZ Leuven) pour un travail portant sur les altérations du sommeil et l'activité épileptiforme des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Une relation bidirectionnelle entre le sommeil et l'hyperexcitabilité neuronale pourrait en effet

moduler les effets de la pathologie de la maladie d'Alzheimer sur les associations correspondantes. Pour l'étudier, son équipe a effectué, chez 3 patients au stade prodromique de la maladie d'Alzheimer et chez 2 atteints de démence légère et modérée, des enregistrements d'électroencéphalogramme (EEG) simultanés au foramen ovale (FO) et au niveau du scalp, dont on connaît malheureusement les limites en termes de détection d'une activité épileptique du lobe temporal (2). Pratiquement, l'activité épileptiforme était bilatérale mais présente de manière asymétrique sur les électrodes FO chez tous les patients, alors que $\geq 95\%$ des événements épileptiformes n'étaient pas visibles sur l'EEG du cuir chevelu. Au total, la prévalence et la fréquence des activités épileptiformes infracliniques sont sous-estimées avec les méthodes classiques. Elles sont présentes durant la

phase de sommeil profond chez les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer. Les données récoltées suggèrent aussi une interaction multidirectionnelle entre le sommeil, l'activité épileptiforme et la pathologie tau dans la maladie d'Alzheimer.

Références

1. Bruggeman A, Vandendriessche C, Hamerlinck H, et al. Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in patients with mild to moderate Parkinson's disease (GUT-PARFECT): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *EClinicalMedicine* 2024;71:102563.
2. Devulder A, Vanderlinden G, Van Langenhoven L, et al. Epileptic activity on foramen ovale electrodes is associated with sleep and tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 2024 Jul 11:tawae231.

Retrouvez-nous aussi sur internet
www.neurone.be





Bart van de Warrenburg
*(Rare and Genetic
 Movement Disorders at
 Radboudumc / Radboud
 University, Nijmegen,
 Pays-Bas),*
Jan Vanham
Rédaction



L'ataxie est un syndrome neurologique qui se définit par la perte de coordination des mouvements musculaires volontaires. est un phénomène progressif et dynamique, dont l'impact peut être limité par des adaptations compensatoires.

Conséquence de la dysfonction de certaines structures cérébrales, dont le cervelet, le système vestibulaire ou le système de la sensibilité, elle ne concerne pas les muscles dont la force est conservée. Il existe de nombreuses causes à l'ataxie qui peut se développer à tout âge. Que sait-on aujourd'hui des ataxies?

L'ataxie en 2024: nouveaux développements cliniques

Quelques considérations préliminaires

La démarche ataxique est le plus souvent progressive et donc un phénomène dynamique dans le temps, de telle sorte que son impact peut être limité par des adaptations compensatoires. Il faut distinguer sa forme cérébelleuse des autres sources d'ataxie qui peut être:

- sensorielle liée à une atteinte de la sensibilité profonde et dont les symptômes s'intensifient fortement si le patient ferme les yeux;
- vestibulaire avec déviation vers un seul côté;
- ou «frontale» dans laquelle les

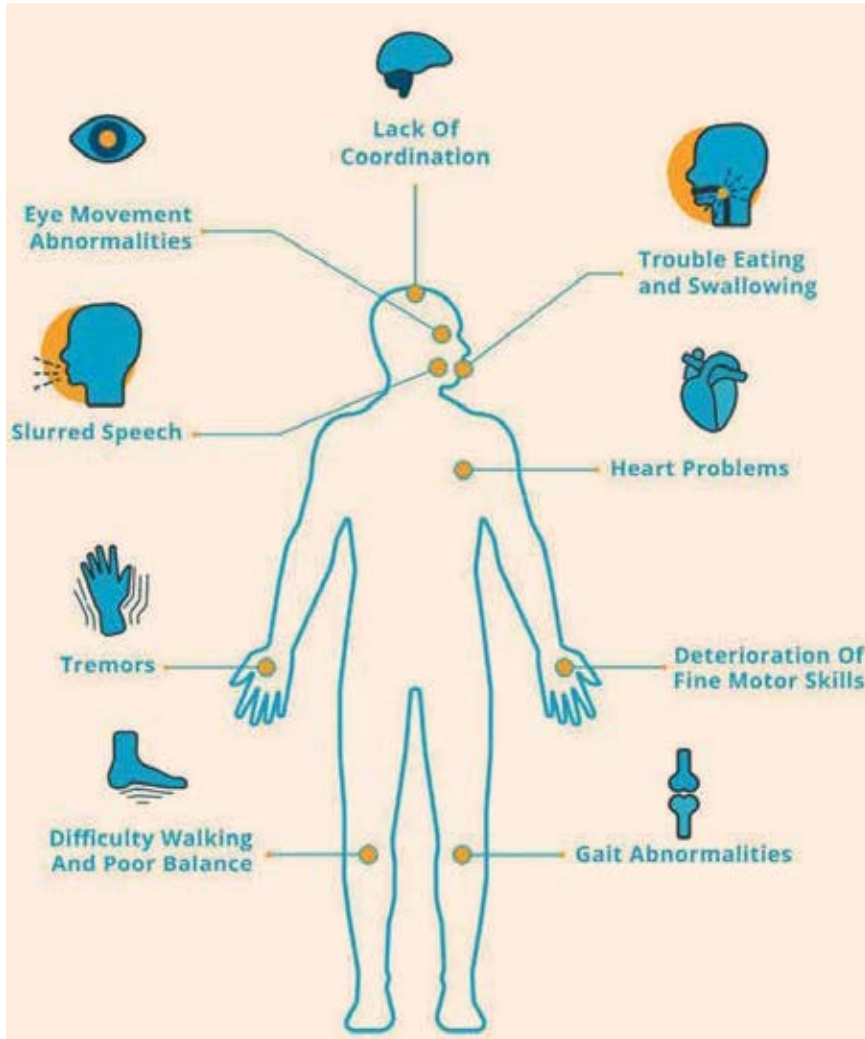
patients ont des problèmes d'équilibre sévères et des troubles cognitifs.

De nombreuses ataxies participent de maladies plus complexes et présentent des signes non-ataxiques liées à d'autres atteintes du système nerveux central ou périphérique et incluant d'autres troubles du mouvement (**Figure 1**).

Lorsque le diagnostic clinique est difficile ou l'affection légère, l'IRM cérébrale est indiquée car une atrophie cérébelleuse (parfois subtile) est un indice important de l'origine cérébelleuse des plaintes.



Figure 1 : *Symptômes les plus fréquents de l'ataxie*
 (©<https://www.ataxia.org>, with permission)



Enfin, bien que l'on soit à l'ère du génotype, préciser le phénotype de l'ataxie a toujours du sens. Dans ce cadre, le SARA (*Scale for the Assessment and rating of Ataxia*) est une aide fort utile au clinicien. Largement validée (1), elle évalue 8 items, avec un score total qui va de 0 à 40 (voir <http://www.ataxia-study-group.net/html/about/ataxiascales/sara/SARA.pdf>)

Quels sont les types d'ataxie?

Ataxies acquises

Considérées comme acquises jusqu'à preuve du contraire, les ataxies aiguës ou subaiguës sont pour la plupart dues à (2):

- des lésions (AVC, tumeur, abcès),
- des déficiences métaboliques (B1 ou B12, hypoparathyroïdie, hypomagnésémie),

- une origine immunitaire ou inflammatoire (post- ou para-infectieuses, dégénérescence cérébelleuse paraneoplasique, ou auto-immunitaire non-paraneoplasique telles que l'encéphalopathie d'Hashimoto, syndrome de Clippers, anti-GAD, ...),
- l'abus d'alcool ou de certains médicaments,
- des prions...

Il faut cependant rester attentif car une ataxie aiguë peut être le premier symptôme d'une ataxie épisodique (le plus souvent d'origine génétique ou auto-immunitaire), ou mimer un AVC.

Les ataxies avec anticorps antineuronaux (3) peuvent être subaiguës ou avoir une évolution épisodique. Marquées souvent au début par l'absence d'atrophie cérébelleuse, elles sont accompagnées d'autres manifestations neurologiques telles que des

modifications cognitives ou comportementales, des troubles du sommeil, de l'épilepsie, des troubles pyramidaux, des signes d'atteinte du tronc cérébral, syndrome de Moersch et Woltman (syndrome de la personne raide), polyneuropathie, faiblesse musculaire proximale, neuromyotonie... Des symptômes systémiques peuvent également être présents (diarrhée, diabète, thyroïdite). Ces ataxies sont potentiellement traitables.

Ataxies génétiques

Ces ataxies cliniquement hétérogènes se retrouvent dans des pathologies souvent complexes. Elles sont aussi génétiquement hétérogènes (> 150 gènes) et peuvent inclure des processus dégénératifs, métaboliques et développementaux. Tous les modes héréditaires sont possibles au même titre que le passage d'une forme sporadique à une forme héréditaire.

Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes

Lorsque plusieurs générations successives sont affectées par la maladie, une transmission dominante est présumée. Parmi les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (4), l'ataxie spinocérébelleuse (SCA) est lentement progressive, même si certains sous-types peuvent revêtir une forme agressive au début. Leur âge d'apparition est très variable (de 0 à 80 ans). Les ataxies par expansion des trinucléotides CAG (types 1-2-3-6-7-17) sont les plus fréquentes et l'âge d'apparition de l'ataxie, le taux d'exacerbation et le phénotype sont corrélés avec la longueur de l'expansion. Non retrouvées en routine par le séquençage, elles sont liées à un gain de fonction toxique. Des premiers traitements expérimentaux par oligonucléotides antisens sont en cours.

La forme la plus fréquente est la forme SCA27B, liée à une expansion GAA du gène FGF14 (4). Elle se manifeste généralement après 50 ans, initialement épisodique, mais pouvant se

présenter de façon aiguë et mimer un AVC. Sa progression est très lente et un nystagmus en phase descendante est fréquemment retrouvé. Il répond habituellement à la 4-aminopyridine.

Ataxies cérébelleuses autosomiques récessives

Une transmission récessive est suspectée si plusieurs membres d'une même fratrie sont atteints ou en présence d'une consanguinité. Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ARCA ou SCAR) se retrouvent sous des phénotypes souvent complexes, parfois multisystémiques (5).

- L'ataxie de Friedreich en est le type le plus pertinent. Elle débute le plus souvent vers 10-25 ans avec neuropathie prédominante, manifestations pyramidales et déformations à type de scoliose. Cependant, 25% ont un phénotype atypique avec parfois début tardif et spasticité. Plusieurs traitements ont été testés avec succès (6). Parmi ceux-ci, l'omaveloxolone qui améliore la fonction mitochondriale et réduit le stress oxydatif est le plus abouti en ayant obtenu son approbation (7).
- Autre ARCA, la SPG7 (paraplégie spastique de type 7), se présente initialement sous la forme d'une paraparésie spastique héréditaire avec parfois une ataxie cérébelleuse prédominante (8), qui survient généralement à l'âge adulte (10 à 72 ans) et peut être isolée ou spastique.
- Enfin, l'ataxie cérébelleuse avec neuropathie et syndrome d'aréflexion vestibulaire (CANVAS) fait référence à une maladie neurodégénérative multisystémique, apparaissant à l'âge moyen, qui se manifeste principalement par un déséquilibre progressif que l'on attribue à une altération isolée ou combinée des systèmes cérébelleux, proprioceptif (neuropathie sensorielle) et vestibulaire. Une toux spasmodique chronique est aussi souvent présente en cas d'atteinte du gène RFC1 (9). Une

Tableau 1 : Empreinte biochimique de certaines ataxies cérébelleuses autosomiques récessives

Type d'ARCA	Marqueur biochimique
Ataxie avec déficience en vitamine E (AVED/ATX-TTP)	Vitamine E
Ataxie-télangiectasie (ATX-ATM)	Alpha-foetoprotéine (AFP)
Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 (AOA1/ATX-APTX)	Albumine, cholestérol
Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 (AOA2/ATX-SETX) et de type 4 (ATX-PNKP)	Alpha-foetoprotéine (AFP)
Maladie de Wilson (ATX-ATP7B)	Cuprémie/céruleoplasmine ; cuprurie de 24h
Maladie de Niemann-Pick de type C	Lysosphingomyéline de type 9
Xanthomatose cérébrotendineuse	Cholestanol, alcools biliaires urinaires
Abetalipoprotéinémie (MTTP)	Lipides, vitamine E
Adrénoleucodystrophie liée à l'X (ABCD1)	Acides gras à longue chaîne, C26:0-lysophosphatidylcholine

expansion biallélique AAGGG sur RFC1 est la cause la plus fréquente du CANVAS (10).

- L'ataxie liée à l'X (FXTAS pour fragile X tremor/ataxia syndrome) résulte d'une prémutation (50 à 200 répétitions CGG) du gène fragile X mental retardation (FMR1) situé sur le chromosome X et survient donc essentiellement chez l'homme. Le risque de développer un syndrome tremblement/ataxie associé à l'X fragile (FXTAS) augmente avec l'âge et le nombre de répétitions CGG. Les patients développent une ataxie (qui s'aggrave progressivement), puis un parkinsonisme (dont un tremblement de repos) et finalement une démence (11). Les critères diagnostiques comportent des anomalies cérébrales (atrophie globale, hyperintensité des pédoncules cérébelleux médians, ...) à l'IRM (11).

Les tests génétiques, indispensables en cas d'ataxie sporadique seront effectués en fonction de l'âge et seront échelonnés de manière à détecter les répétitions CAG (types SCA1, 2, 3, 6, 7 et 17; DRPLA) et les répétitions FRDA (pour la maladie de Friedreich), FGF1414/SCA27B, RFC1, FMR1... En l'absence de résultat probant, on peut compléter par une analyse en séquençage de l'exome/génome.

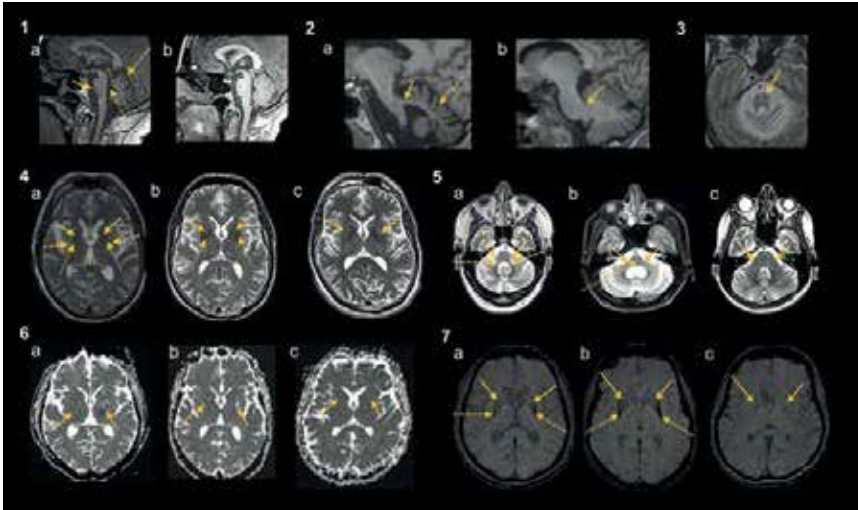
Certaines ataxies ont une empreinte biochimique spécifique (**Tableau 1**).

Ataxies non génétiques, dégénératives

Atrophie multisystémique (MSA)

Débutant habituellement entre 50 et 60 ans (mais parfois plus tôt, l'atrophie multisystémique existe sous deux formes: atrophie multisystémique-C, caractérisée par une ataxie et atrophie multisystémique-P, avec des symptômes semblables à ceux de la maladie de Parkinson mais souvent sans effet de la lévodopa.

Les deux types touchent très tôt le système nerveux végétatif. Bien que l'atrophie multisystémique commence par un type, des symptômes de l'autre type se développent par la suite. Le tableau complet comprend parkinsonisme, ataxie, symptômes du SN autonome, symptômes pyramidaux, soupis, mains/pieds froids, stridor, dysphagie, polyminimyo-clonus, dystonie axiale, voix haut perchée et tremblotante. La *Movement Disorder Society* (MDS) a revu en 2022 les critères diagnostiques (que l'on peut retrouver en ligne) en introduisant une catégorie de MSA cliniquement établie et une catégorie cliniquement probable (12). Des marqueurs d'imagerie par résonance

Figure 2 : Marqueurs IRM d'une MSA (©MDS, with permission)

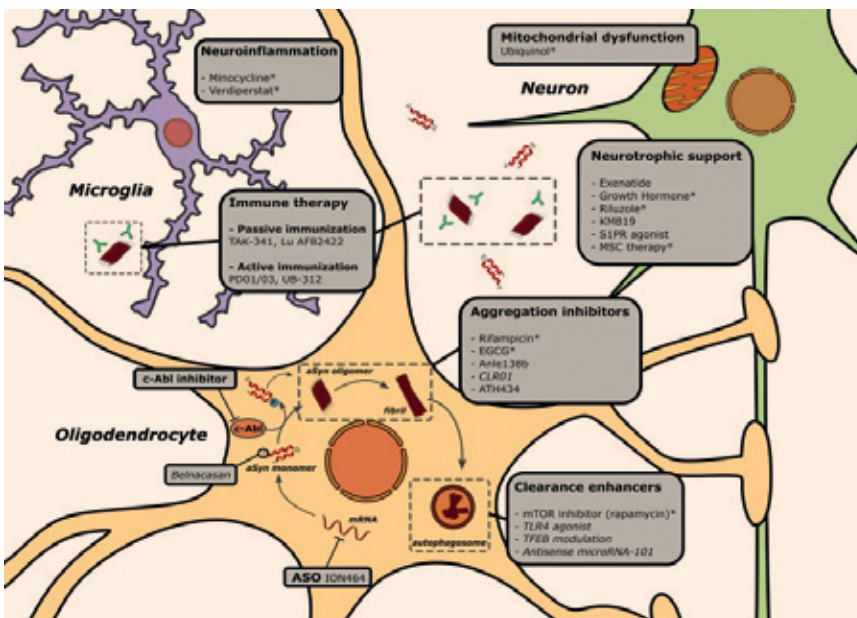
magnétique cérébrale évocateurs d'AMS sont nécessaires pour le diagnostic de MSA cliniquement établie (Figure 2).

Plusieurs voies thérapeutiques ont pu être mises en évidence (Figure 3) (13). Elles ciblent l'alpha-synucléine, la neuro-inflammation et la neuroprotection.

Ataxie sporadique de l'adulte (SAOA)

Maladie neurodégénérative non génétique du cervelet de cause inconnue, elle se manifeste par une ataxie progressive et se distingue des ataxies héréditaires et des ataxies acquises. La SAOA doit également être différenciée de l'atrophie multisystématisée de type

cérébelleux (MSA-C), de telle sorte que le diagnostic de SAOA ne peut être posé que par exclusion. La progression de la maladie est considérablement plus lente que chez les MSA-C. L'imagerie cérébrale montre généralement une atrophie cérébelleuse isolée. Comme l'étiologie et la pathogenèse de la SAOA sont inconnues, il n'existe pas d'approche thérapeutique spécifique à cette maladie (14). Cependant, de nouvelles causes seront probablement mises en évidence sous peu; il semblerait en effet que certains patients souffrant de SAOA expriment une modification de FGF14 (dont SCA27B). Les patients souffrant de SAOA doivent être suivis cliniquement pour détecter sa transformation en MSA-C.

Figure 3 : Possibilités thérapeutiques en cas de MSA (13)

Les 10 points essentiels à retenir

1. Il faut reconnaître les ataxies épisodiques car leur diagnostic différentiel est limité.
2. Regarder attentivement l'IRM cérébral (cela fait partie du phénotypage).
3. Les ataxies génétiques sont très hétérogènes. Il faut d'abord tester les extensions répétées (les plus courantes).
4. Deux « nouveaux » gènes pertinents sont apparus : SCA27/FGF14 et RFC1.
5. Un premier médicament a été approuvé pour l'ataxie de Friedreich: l'omaveloxolone.
6. De nombreuses ataxies restent idiopathiques, mais leur proportion diminue.
7. Suivre les patients avec ataxie idiopathique à la recherche d'une ataxie idiopathique tardive (MSA-C).
8. De nouveaux critères ont été établis en 2022 pour la MSA.
9. Investir dans l'organisation de la neuroréhabilitation du patient.
10. Des développements passionnants sont en cours à travers les thérapies basées sur les mécanismes (interventions génétiques).

Traitement des ataxies

Certaines formes acquises sont traitables, ce qui n'est le cas que pour une minorité des ataxies génétiques/métaboliques (vitamine E en cas de xanthomatose tendineuse ou d'ataxie avec déficience en vitamine E, 4-aminopyridine en cas de FGF14/SCA27B) et pas pour les ataxies génétiques et dégénératives pour lesquelles aucun traitement n'existe (15). La prise en charge sera principalement symptomatique et supportive avec une attention toute particulière à la neuroréhabilitation de manière à prévenir les chutes et à développer des adaptations compensatoires (16).



Arnout Bruggeman^{1,4},
Charysse Vandendriessche^{3,4},
Debby Laukens²,
Roosmarijn Vandenbroucke^{3,4},
Patrick Santens^{1,2}

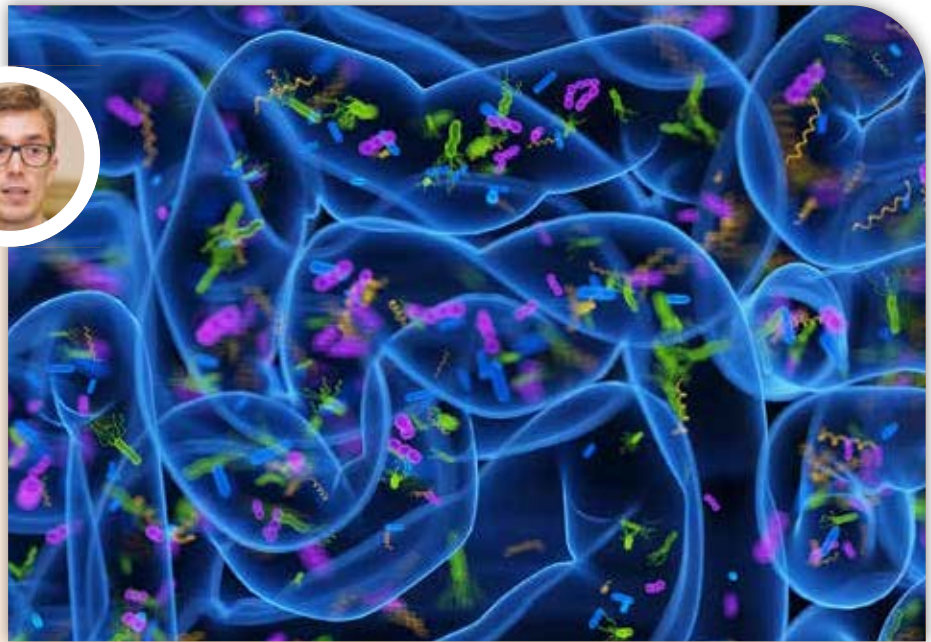
1. Service de neurologie, UZ Gent

2. Faculté de Médecine et des
Sciences de la santé, UGent

3. VIB-UGent Center for
Inflammation Research

4. Faculté des Sciences, UGent

Le système gastro-intestinal semble jouer un rôle important chez un sous-groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson (MP). Des symptômes gastro-intestinaux, des agrégats d'alpha-synucléine dans les neurones entériques au cours de la phase prodromique de la maladie, une inflammation de faible grade de l'intestin et une perturbation de la barrière intestinale, entre autres, sont en effet fréquemment observés. En outre, la composition des bactéries intestinales chez les patients atteints de MP est clairement différente de celle des témoins en bonne santé. La modulation des bactéries intestinales montre des effets neuroprotecteurs dans des modèles animaux de MP. La transplantation de matériel fécal (transplantation de microbiote fécal, TMF) est actuellement la meilleure façon de modifier complètement et durablement la composition des bactéries intestinales. GUT-PARFECT est un essai contrôlé randomisé en double aveugle, contre placebo, qui a examiné l'effet de la TMF chez des personnes atteintes de MP à un stade précoce. Un an après la TMF, le groupe traité présentait une légère amélioration des symptômes moteurs et du transit intestinal.



La transplantation de microbiote fécal comme traitement possible de la maladie de Parkinson

Il y a 200 ans déjà, dans son *Essay on the Shaking Palsy*, James Parkinson attirait l'attention sur la présence de troubles gastro-intestinaux chez les patients présentant des symptômes de la maladie qui porterait plus tard son nom (1). L'accent est cependant souvent mis sur les symptômes moteurs, car ceux-ci sont aujourd'hui encore à la base du diagnostic neurologique. Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (MP) ressentent toutefois aussi des symptômes non moteurs qui influencent considérablement leur qualité de vie et qui précèdent souvent les symptômes moteurs (symptômes prodromiques) (2). Le dysfonctionnement gastro-intestinal prodromique est fréquent: environ 80% des patients nouvellement diagnostiqués présentent un temps de transit colique allongé comme marqueur de la **constipation** (3).

Diverses autres observations confirment le rôle important du

système gastro-intestinal dans la MP. Ainsi, les patients chez qui la MP a été diagnostiquée récemment et n'est pas encore traitée présentent des signes d'**inflammation intestinale accrue** et de **perturbation de la perméabilité** de la barrière intestinale (4, 5). Chez une partie des patients, la caractéristique histopathologique de la MP, à savoir les **agrégats d'alpha-synucléine**, peut déjà être présente dans les neurones entériques, avant d'être détectée dans le cerveau (6). Cette alpha-synucléine agrégée peut atteindre le cerveau via le nerf vague, ainsi que cela a été montré directement dans des modèles animaux et indirectement par la réduction apparente du risque de développer une MP après une vagotomie (7, 8). Ces observations mènent à l'hypothèse du *dual-hit* de Braak, selon laquelle l'agrégation de l'alpha-synucléine est déclenchée par un microbiote pathogène au niveau de l'intestin et/ou des nerfs olfactifs (9).

Cette hypothèse a récemment été davantage développée en un début *body-first* ou *brain-first* de la MP (10). Dans le sous-type *body-first*, il est admis que la maladie débute dans l'intestin, et des preuves plus récentes semblent indiquer que le **microbiome intestinal** peut jouer un rôle fondamental dans la pathogenèse et la progression de la MP (11). Des méta-analyses qui ont comparé le microbiome intestinal de patients atteints de MP et de témoins en bonne santé ont montré que le microbiome intestinal des patients atteints de MP est davantage associé à une perturbation de la barrière muqueuse et à une augmentation de l'inflammation intestinale (12). Dans des modèles animaux précliniques de MP, la modulation du microbiome intestinal possède un effet neuroprotecteur (13, 14).

La **transplantation de matériel fécal (transplantation de microbiote fécal, TMF)** est la méthode la plus efficace pour obtenir des modifications importantes et durables de la composition du microbiome intestinal. La TMF est utilisée avec succès et de manière sûre lors d'infections à *Clostridioides difficile*, pour lesquelles elle est une indication approuvée (15). Toutefois, les preuves étayant son utilisation chez les patients atteints de MP étaient encore peu nombreuses, à l'exception de quelques rapports de cas et d'études en ouvert incluant peu de patients (16-19). La diversité des critères d'inclusion, des procédures de TMF, des voies d'administration, des évaluations cliniques et des périodes de suivi, ainsi que l'absence de contrôle par placebo ont compliqué l'interprétation des résultats.

Nous avons dès lors décidé de mener la première étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, qui évalue la sécurité et l'efficacité d'une TMF unique chez des patients atteints d'une MP légère à modérée (GUT-PARFECT) (20). Cette étude avait

pour but de fournir des preuves solides du potentiel thérapeutique de la TMF dans la MP. Les critères d'inclusion (âge de 50 à 65 ans, stade 2 sur l'échelle de Hoehn et Yahr) ont été définis afin d'inclure des participants à un stade précoce de la maladie. Nous nous attendions en effet à ce que l'action modificatrice éventuelle du traitement sur la maladie ne puisse pas être observée de manière claire à un stade trop avancé.

Les critères d'exclusion étaient conçus notamment pour augmenter la probabilité que le candidat soit atteint de MP idiopathique (et non de la forme génétique). Les candidats à l'étude ont ensuite été randomisés pour recevoir une TMF de la flore intestinale d'un donneur sain (groupe traitement actif) ou une TMF de leur propre flore intestinale (groupe placebo). La procédure de TMF a été réalisée au moyen d'un cathéter introduit dans l'intestin grêle via le nez (administration naso-jéjunale). Le critère d'évaluation principal à 12 mois était la modification du score moteur sur la *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS), évalué à un moment où le traitement dopaminergique éventuel avait été éliminé (évaluations *off-medication*). Cette échelle d'évaluation est la norme internationale pour les symptômes moteurs et le critère d'évaluation le plus utilisé dans les études cliniques sur la MP.

De décembre 2020 à décembre 2021, les procédures de TMF ont été pratiquées chez 46 patients atteints de MP: 22 dans le groupe donneur sain et 24 dans le groupe placebo. Les évaluations cliniques ont été réalisées à l'inclusion dans l'étude, ainsi qu'à 3, 6 et 12 mois après la TMF (**Figure 1**). Après 12 mois, **le score moteur sur la MDS-UPDRS s'était amélioré de manière significative**, à savoir en moyenne de 5,8 points (intervalle de confiance [IC] à 95%: -11,4 à -0,2) dans le groupe donneur sain et de 2,7 points (IC 95%: -8,3 à 2,9) dans le groupe placebo ($p = 0,0235$) (**Figure 2**). Il est important de souligner que cette différence est cliniquement pertinente pour les patients atteints de MP, car une modification de 3,25 est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente. En outre, les résultats du test mené à l'aide de pellets radio-opaques indiquent une **progression plus lente de la constipation** dans le groupe traité, par rapport au groupe placebo, ce dernier présentant un allongement du temps de transit colique de plus de 12 heures (**Figure 3**). **Les effets indésirables sont restés limités à des désagrèments gastro-intestinaux passagers.**

Cette étude était la première de son genre, tant randomisée qu'en double aveugle et contre placebo, en ce qui concerne la TMF dans la MP. Nos observations semblent indiquer qu'une TMF

Figure 1:
Plan de l'étude.

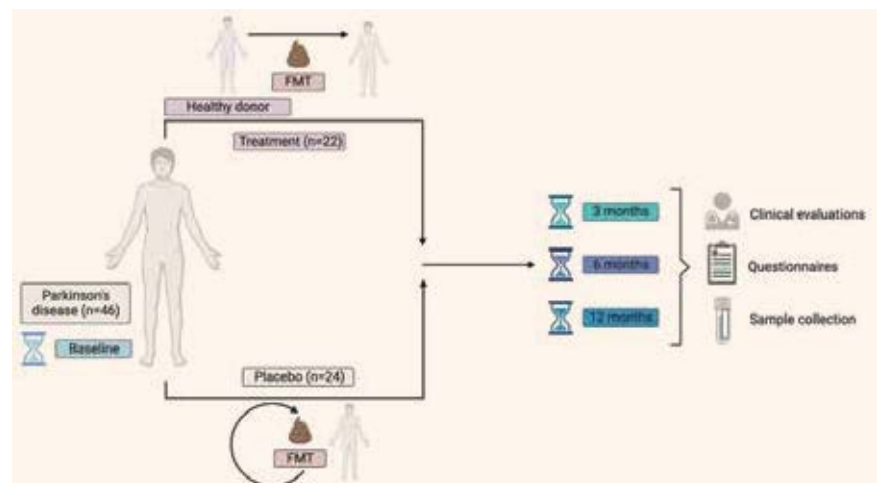
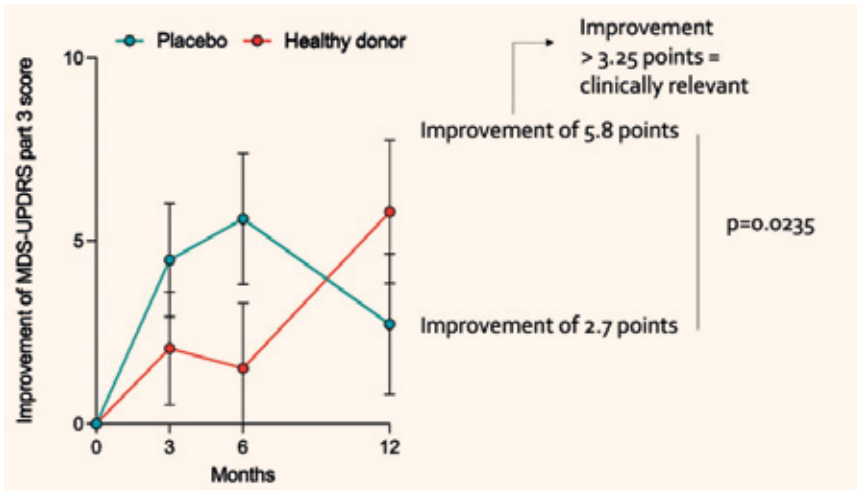
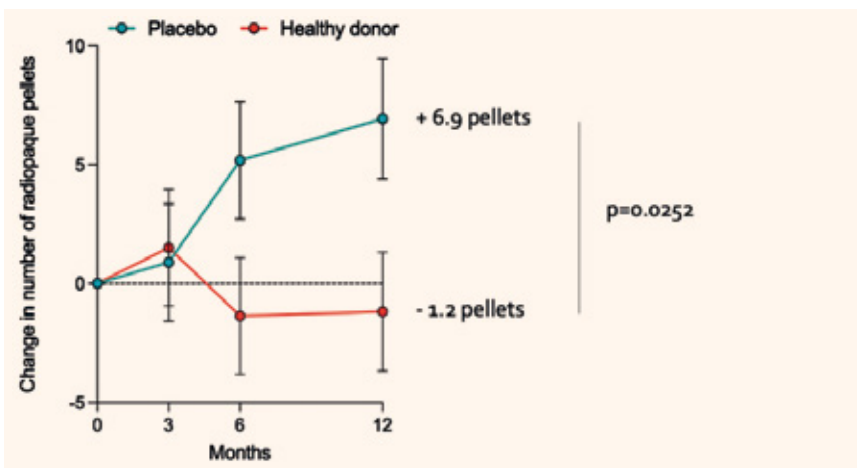


Figure 2:

La TMF à l'aide de matériel fécal de donneur sain possède un effet positif sur les symptômes moteurs.

**Figure 3:**

La TMF à l'aide de matériel fécal d'un donneur sain améliore le temps de transit colique. Un plus grand nombre de pellets radio-opaques est en corrélation avec un temps de transit plus long comme marqueur de la constipation.



unique peut induire des effets positifs légers, mais durables, sur les symptômes chez les patients atteints d'une MP à un stade précoce. **Elles mettent en évidence le potentiel de la modulation du microbiome intestinal en tant qu'approche thérapeutique.**

De plus amples analyses des données cliniques et des échantillons collectés (biopsies intestinales, sang, selles) lors de l'étude GUT-PARFECT sont en cours afin d'étudier plus largement la corrélation entre les résultats favorables, les modifications de la composition du microbiote et les marqueurs inflammatoires, ainsi que de valider du point de vue physiopathologique. Ces analyses détaillées seront finalisées dans le cadre du **VIB Grand Challenges Program**, et une nouvelle étude multicentrique optimisée sera

mise sur pied en collaboration avec l'UZ Gent, l'UZ Leuven et le Leids Universitair Medisch Centrum.

Cet article a été rédigé à l'occasion du *Research Prize* de la *Belgian Neurological Society*.

Messages à retenir

- Une nouvelle classification récente de la MP distingue les sous-types *brain-first* et *body-first*, dans lequel le système gastro-intestinal semble jouer un rôle important.
- Le microbiome intestinal des personnes atteintes de MP est modifié et semble associé à l'inflammation intestinale et à une perturbation de la barrière intestinale.
- La modulation des bactéries intestinales présente des effets neuroprotecteurs dans des modèles animaux de MP.
- La TMF est actuellement la meilleure façon de modifier complètement et durablement la composition des bactéries intestinales.
- GUT-PARFECT est un essai randomisé contrôlé en double aveugle, contre placebo, qui a examiné l'effet de la TMF chez des personnes atteintes d'une MP à un stade précoce. Un an après la TMF, le groupe traité présentait une légère amélioration des symptômes moteurs et du transit intestinal.

Références

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* 2021;397(10291):2284-303.
2. Schapira A, Chaudhuri RK, Jenner P. Non-motor features of Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:435-50.
3. Knudsen K, Krogh K, Østergaard K, Borghammer P. Constipation in Parkinson's disease: subjective symptoms, objective markers, and new perspectives. *Mov Disord* 2017;32(1):94-105.
4. Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, et al. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2021;16(1):e6.
5. Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol* 2022;22(11):657-73.
6. Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P. Pathological alpha-synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 2016;79(6):940-9.
7. Kim S, Kwon S-H, Kam T-I, et al. Transneuronal propagation of pathologic alpha-synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease. *Neuron* 2019;103:1-15.
8. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015;78(4):522-9.
9. Braak H, Tredici K, Rüb U, Vos RA, Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211.
10. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain* 2020;143(10):3077-88.
11. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015;30(3):350-8.
12. Bardenhorst SK, Cereda E, Severgnini M, et al. Gut microbiota dysbiosis in Parkinson's disease: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Neurol* 2023;00:1-14.
13. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 2016;167(6):1469-80.
14. Sun M-F, Zhu Y-L, Zhou Z-L, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF-alpha signaling pathway. *Brain Behav Immun* 2018;70:48-60.
15. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New Engl J Med* 2013;368(5):407-15.
16. Kuai X-y, Yao X-h, Xu L-j, et al. Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation. *Microb Cell Fact* 2021;20(1):e98.
17. Segal A, Zlotnik Y, Moyal-Atias K, Abuhasira R, Ifergan G. Fecal microbiota transplant as a potential treatment for parkinson's disease - A case series. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;207:e106791.
18. Xue L-J, Yang X-Z, Tong Q, et al. Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease: a preliminary study. *Medicine* 2020;99(35):e22035.
19. Huang H, Xu H, Luo Q, et al. Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: a case report. *Medicine* 2019;98(26):e16163.
20. Bruggeman A, Vandendriessche C, Hamerlinck H, et al. Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in patients with mild to moderate Parkinson's disease (GUT-PARFECT): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *eClinicalMedicine* 2024;71:102563.

LA VIE SANS BENZODIAZÉPINES – BRÈVES TILMAN – ENCÉPHALE 2025

PASSIFLORA INCARNATA: UNE ALTERNATIVE AUX BENZODIAZÉPINES

L'incidence de l'anxiété et des troubles anxieux semble avoir augmenté ces dernières années (1). Et, si son soulagement est indispensable, il ne passe pas nécessairement par les benzodiazépines (2). *Passiflora incarnata* L. est une alternative simple et efficace à ce traitement. Elle a aussi montré son potentiel dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines. Le point lors du plus grand congrès francophone de psychiatrie, l'Encéphale 2025, qui s'est tenu à Paris fin janvier, avec notamment le résultat d'une étude belge présentée par le Pr Christine Reynaert (UCL, Médecine psychosomatique, CHU UCL Namur-site Godinne).

Le traitement préférentiel des troubles anxieux psychiatriques passe par les antidépresseurs (2), avec une préférence pour les SSRI (3, 4). Les benzodiazépines, traitement le plus utilisé dans notre pays, «sont cependant acceptables durant 2 à 4 semaines, avant que l'efficacité des SSRI ne se marque», signale le Pr Reynaert. Mais elles ne sont pas sans risques, dont la somnolence, le risque d'accidents, les troubles amnésiques et cognitifs, les risques de chute et celui de dépendance et de symptômes de sevrage ne sont pas les moindres (5). La passiflore figure parmi les alternatives possibles aux benzodiazépines, au même titre que les antidépresseurs, les antiépileptiques, les antipsychotiques atypiques ou les antihistaminiques, mais avec une excellente tolérance et un profil de sécurité élevé (6). «Analyser les bénéfices d'une phytothérapie ne peut cependant se faire de la même manière que pour les substances psychopharmacologiques classiques», explique le Pr Philippe Nuss

(Saint-Antoine, Paris), car il faut sortir du paradigme une molécule/un récepteur.»

Il faut bénéficier pour cela d'une standardisation rigoureuse des extraits et des concentrations optimales des molécules actives car au sein d'une même plante, coexistent plusieurs voies métaboliques de synthèse, nombreuses et complexes, sensibles à l'environnement. Il faut donc connaître la composition et la teneur en molécules cibles, mais aussi la composition et la teneur en molécules d'entourage (7). «*Passiflora incarnata* y répond, poursuit Philippe Nuss, car son chémotype est connu (8) et ses cibles pharmacologiques identifiées (9).» L'extrait de cette plante augmente la quantité de neurotransmetteur GABA en ouvrant le canal du récepteur GABA-A et inhibe le récepteur présynaptique GABA-B, empêchant ainsi la recapture du GABA en maintenant sa libération dans la fente synaptique. Ces deux actions permettent un effet calmant sans accoutumance ni dépendance.



Pr Christine Reynaert
(UCL, Médecine psychosomatique,
CHU UCL Namur-site Godinne)

SEVRAGE AUX BENZODIAZÉPINES AVEC PASSIFLORA INCARNATA: L'EXPÉRIENCE BELGE

«La prise en charge du sevrage des benzodiazépines est souvent accompagnée d'anxiété menant à un risque de rechute et à la prescription de médicaments supplémentaires», explique le Pr Christine Reynaert. Un traitement à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. a déjà démontré un intérêt dans le traitement de première ligne des symptômes anxieux (10), et a été approuvée par l'Agence Européenne des Médicaments pour traiter les symptômes du stress. La *Passiflora incarnata* a un effet sur l'anxiété somatique et surtout psychique, mais par rapport aux benzodiazépines, elle n'a pas d'effet sédatif ni myorelaxant, ni antiépileptique, ce qui lui confère une grande tolérabilité. «C'est dans ce contexte que nous l'utilisons aujourd'hui en pratique courante comme premier traitement de l'anxiété», souligne Christine Reynaert.

DES PATIENTS EN SOUFFRANCE

Outre l'absence de dépendance ou d'addiction ou d'effets secondaires, le Pr Reynaert a aussi pu observer son efficacité en cas de stress aigu (familial, deuil, maladie...) et en tant qu'adjuvant aux antidépresseurs lorsqu'une forte anxiété était associée. Souhaitant confirmer son utilité en cas de sevrage aux benzodiazépines, le service de médecine psychosomatique du CHU UCL Namur site Mont-Godinne a effectué une étude interventionnelle prospective sur 91 patients ambulatoires candidats au sevrage dont 74 ont pu être analysés (11). Ces patients, âgés en moyenne de 44 ans et qui étaient pour 63,5% de sexe féminin, ont reçu un extrait sec standardisé à 200mg de *Passiflora incarnata* L. matin et soir durant 10 semaines tout en réduisant d'un quart la dose de benzodiazépine à partir de la 3^e semaine puis toutes les 2 semaines pour obtenir un arrêt complet à partir de la 9^e semaine.

Ces patients prenaient en moyenne 3 médicaments par jour (il s'agissait principalement d'alprazolam, de prazépam, de lormétazépam et de lorazépam), avec une durée médiane de prise du médicament de 26,8 mois et un nombre moyen d'équivalents «*diazépam 10mg*» administrés par patient de 1,5.

DES RÉSULTATS ENTHOUSIASMANTS

Le sevrage a été réussi pour la majorité des patients (78,4% dont 71,6% de sevrage complet et 6,8% de sevrage partiel), les 17 patients exclus de l'analyse statistique n'ayant pas été considérés comme des échecs étant donné les raisons extérieures à l'origine de l'interruption (maladies somatiques, événements de vie anxiogènes...) ou le non-respect du protocole. En revanche, l'analyse évolutive du score d'anxiété d'Hamilton et du nombre de rapports sexuels (paramètre utilisé pour évaluer la qualité de vie) tient compte des échecs.

Outre l'efficacité sur le sevrage, cette étude a pu démontrer une amélioration significative de 40% ($p < 0,0001$) du score d'anxiété d'Hamilton qui passe de $25,0 \pm 9,0$ à $15,2 \pm 9,3$, alors que les patients étaient sous benzodiazépines au début du traitement.

On observe également une augmentation significative de la fréquence des

rapports sexuels, utilisée comme paramètre d'appréciation de la qualité de vie, avec une fréquence qui est passée de 2,7 à 3,8 en moyenne, soit une amélioration de 41% ($p = 0,012$).

EN CONCLUSION

«*Nous avons été interpellés par les résultats avec un taux de réussite du sevrage de 78,4%, qu'il est cependant difficile de comparer avec d'autres études (taux de réussite lors de l'utilisation de diverses molécules telles que la trazodone, le valproate ou l'imipramine dans le sevrage d'une benzodiazépine d'environ 70%) (12) étant donné l'hétérogénéité des protocoles. Nous émettons cependant l'hypothèse que l'effet anxiolytique de la passiflore et sa bonne tolérance (70,3% des patients ont poursuivi le traitement) ont joué un rôle important dans le sevrage. Elle semblerait dès lors, en raison de sa sécurité d'emploi et de son effet déjà démontré sur l'anxiété, avoir une place claire dans l'indication de sevrage aux benzodiazépines*», conclut le Pr Reynaert.

Références

1. Goodwin RD, et al. Trends in anxiety among adults in the United States, 2008-2018: Rapid increases among young adults. *J Psychiatry Res* 2020;130:441-6.
2. Gorman JM. Treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 8:17-23. PMID: 12044104.
3. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/angst>
4. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jul. PMID: 31961629.
5. Cloos JM, Bocquet V. Dangers des benzodiazépines risques connus et données récentes [Benzodiazepines: known risks and recent data]. *Rev Med Liege* 2013;68(5-6):303-10. French.
6. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, Third Edition. 2013. Cambridge University Press 978-0-521-67376-1.
7. Sarris J, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry* 2022;23(6):424-55.
8. Wohlmuth H, et al. Pharmacognosy and chemotypes of passionflower (*Passiflora incarnata* L.). *Biol Pharm Bull* 2010;33(6):1015-8.
9. Appel K, et al. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res* 2011;25(6):838-43.
10. Anseau M, et al. A dry extract of *Passiflora incarnata* L. (*Sedanxio*®) as first intention treatment of patients consulting for anxiety problems in general practice. *Acta Psy Belg* 2012;112(3):5-12.
11. Dubois T, et al. Utilisation d'une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines. *Louvain Med* 2019;138(09):519-30.
12. Welsh JW, et al. Review: Adjunctive pharmacologic approaches for benzodiazepine tapers. *Drug Alcohol Depend* 2018;189:96-107.

Chloé Vaneeren

Les troubles bipolaires touchent 1 à 4% de la population générale, avec la dépression pour état clinique le plus fréquent et malgré tout très souvent diagnostiquée avec retard.

De plus, les stratégies antidépressives n'ont qu'une efficacité modérée. Que peut-on faire pour améliorer cette situation? Le point à l'occasion d'une session spécifiquement consacrée à la dépression bipolaire dans le cadre du congrès 2025 de l'Encéphale. Quant aux nouveautés récentes ou à venir, elles ont été résumées dans la session *Breaking news* pour les dépressions bipolaires, les troubles dépressifs, la schizophrénie et l'insomnie.



ENCÉPHALE 2025

Vers une psychiatrie moderne et plus personnalisée

Dépansions bipolaires: une évolution de plus en plus marquée vers une médecine de précision

Vers de nouveaux marqueurs de la dépression bipolaire

Le retard diagnostique du trouble bipolaire est estimé entre 7 et 10 ans, avec notamment 40% environ de ces troubles initialement diagnostiqués en tant que dépressions unipolaires. Comme la majorité des troubles bipolaires débutent par une dépression et que ces patients se présentent avec des symptômes dépressifs la moitié du temps (1) et le plus souvent traités par antidépresseurs seuls avec le risque

d'induction de virages maniaques ou d'accélération, des cycles (2), il paraît important de trouver un test diagnostique permettant de distinguer les deux pathologies. Un faisceau d'arguments (antécédents familiaux, multiples épisodes dépressifs avec/sans tentative de suicide, apparition précoce < 20 ans ou dans le post-partum, début abrupt, caractéristiques atypiques ou psychotiques, ralentissement moteur marqué, résistance aux antidépresseurs) permet d'attirer l'attention vers un trouble bipolaire (3). Au-delà de ces arguments cliniques, le *Mood Questionnaire Disorder* (4) et la checklist d'hypomanie d'Angst HCL-32 (5) ont démontré un certain intérêt



dans la recherche d'arguments en faveur du trouble bipolaire, avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 90% pour le premier (pour un seuil de 7), le second étant moins sensible (48-66%) et moins spécifique (59-71%) pour un seuil de 13. Concernant les biomarqueurs sanguins, deux études ont retenu l'attention d'Emilie Olié (Montpellier), l'une portant sur le profil de 3 cytokines inflammatoires (IL-10, IL-15 et IL-27) avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 81% (6), l'autre utilisant l'editing de l'ARN (ses modifications post-transcriptionnelles) couplé à un algorithme d'intelligence artificielle qui offre une sensibilité et une spécificité dépassant 80% (7). Ces données laissent cependant en suspens une question éthique, à savoir la marge d'erreur que l'on peut accepter dans leur utilisation.



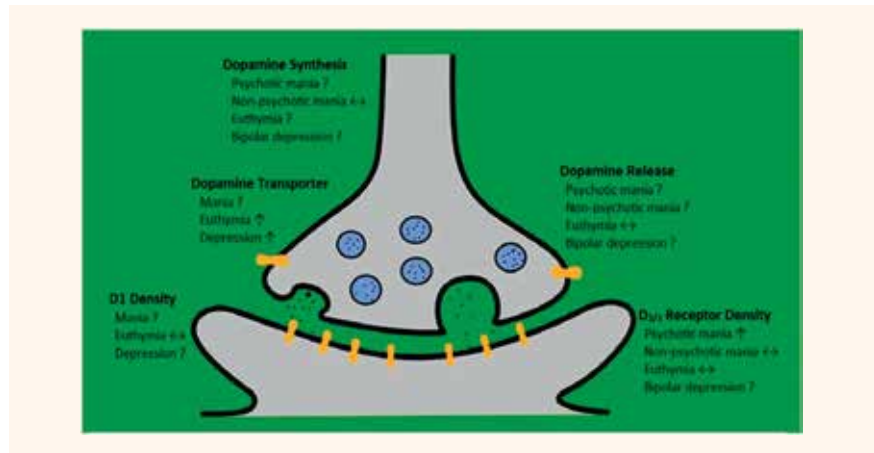
Emilie Olié
(Montpellier)

Que peut-on attendre des agonistes dopaminergiques?

L'hypothèse dopaminergique du trouble bipolaire n'est pas récente (8). Elle a été confirmée par le constat d'une augmentation de disponibilité des récepteurs D2/3 striataux qui entraînerait une augmentation de la neurotransmission dopaminergique et de la manie, tandis que l'augmentation des niveaux de transporteurs striataux de dopamine entraînerait une réduction de la fonction dopaminergique et une dépression (**Figure 1**) (9). Dans ce dernier cas, c'est surtout la voie mésolimbique, dont on connaît l'importance dans le circuit de récompense, qui est impliquée (10). Elle contient de nombreux récepteurs D3 (11) qui sont visés par les agonistes dopaminergiques, et

Figure 1:

Résumé des données de l'imagerie moléculaire de la dopamine dans le trouble bipolaire (9).



en particulier par le pramipexole, indiqué dans la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos (12). Cette molécule, efficace sur l'anhédonie et le syndrome dépressif des patients parkinsoniens (13), a montré un potentiel intéressant en cas de dépression uni- ou bipolaire (14, 15). «Elle est généralement bien tolérée, hormis des nausées dose-dépendantes faciles à maîtriser si on la titre. Elle peut cependant engendrer à fortes doses des troubles du contrôle des impulsions, des accès de somnolence et des symptômes psychotiques», signale Jérôme Holtzmann (Grenoble).



Jérôme Holtzmann
(Grenoble)

Ces résultats, bien qu'obtenus dans des études de petite envergure, ont conduit la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) et l'*International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) à proposer le pramipexole en 3^e ligne dans les troubles de l'humeur en association avec les thyromorégulateurs, avec lesquels il n'engendre que peu de risques de virage

maniaque, mais pas avec les antipsychotiques (16). Il est actuellement étudié en association avec les stabilisateurs de l'humeur dans la dépression bipolaire résistante (17) ou en cas de dépression anhédonique (18).

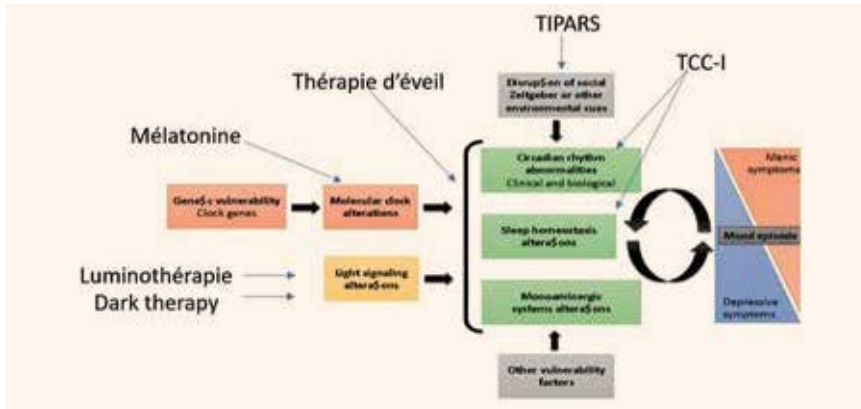
Autre agoniste dopaminergique de 2^e génération, le ropinirole ne dispose que de très peu de données (19).

Quant aux agonistes partiels dopaminergiques, ils disposent d'une littérature assez abondante qui a conduit la CANMAT et l'ISBD à proposer la cariprazine dans la dépression bipolaire en 1^{ère} intention (20), ce qui n'est pas le cas pour l'aripiprazole, sauf en association avec les régulateurs de l'humeur en cas de dépression bipolaire de type 1 (16), mais il pourrait avoir un intérêt plus marqué à faible dose (21).

Une place claire pour la chronothérapie

La dépression est l'état clinique le plus fréquent en cas de maladie bipolaire, et les stratégies médicamenteuses n'ont qu'une efficacité modérée (22). Les troubles bipolaires sont une maladie de l'horloge biologique qui se manifeste par une altération des cycles biologiques, notamment le cycle veille/sommeil avec une anomalie de certains marqueurs endogènes tels que le cortisol, la mélatonine ou la température (23), et que l'on peut atteindre par chronothérapie

Figure 2:
Site d'action des chronothérapies (26).



(Figure 2) (24). Ces chronothérapies ont été classées par l'ISBD en recommandées (✓), non recommandées (X) ou ne disposant pas de données suffisantes (O) (Tableau) (25).

L'ISBD rappelle aussi que la luminothérapie et la privation de sommeil (totale sur 36 heures, ou partielle en 2^e partie de la nuit) ont montré le niveau de preuve le plus solide pour le traitement aigu des dépressions



Julia Maruani
(Hôpital Bichat, Paris)

bipolaires, tandis que l'IPSRT et la CBTI-BP représentent des chronothérapies comportementales intéressantes à utiliser en phase aiguë et de rémission comme stratégies préventives pour les épisodes dépressifs. «*Il apparaît également que la combinaison de chronothérapies est plus efficace que les monothérapies chronothérapeutiques (luminothérapie ou exercice physique) ou d'autres stratégies thérapeutiques telles que la psychothérapie ou les antidépresseurs (26)*», signale Julia Maruani (Hôpital Bichat, Paris). Elle souligne aussi l'intérêt du lithium, qui agit sur les rythmes et les gènes circadiens (27). Quant à la mélatonine, un groupe d'experts la recommande en cas d'insomnie comorbide d'un trouble neuropsychiatrique (sous sa forme à libération prolongée) et en cas de trouble des rythmes circadiens associé à un trouble neuropsychiatrique (sous

sa forme à libération rapide) (28). En raison de la variété des réponses thérapeutiques, il reste à évaluer dans le futur l'efficacité de ces chronothérapies en fonction des sous-types de dépression et en fonction des 4 dimensions (l'activité, les émotions, les cognitions, les cycles veille/sommeil) présentées dans la dépression bipolaire (29).

Breaking news en psychiatrie

Troubles bipolaires: ne plus crier haro sur le lithium



Raoul Belzeaux
(Montpellier)

L'adage veut que «*tout patient bipolaire devrait se voir proposer du lithium jusqu'à preuve du contraire*», ce que plusieurs recommandations (CANMAT, CINP, WSFBP) confirment en plaçant les sels de lithium en tant que *gold standard* en traitement de l'épisode maniaque et en prévention des épisodes thymiques. Malgré cela, son usage ne fait pas l'unanimité auprès des psychiatres (30), alors qu'il a démontré son efficacité dans toutes les populations, y compris chez l'adolescent, en péri-partum et chez la personne âgée (31). Les freins à cette prescription sont classiques, avec notamment la peur des effets secondaires et de la toxicité, alors que ce surrisque n'est pas réellement confirmé par les données de la VigiBase® sur 20.355 cas de pharmacovigilance recensés chez les 12-17 ans depuis 1968 à travers 130 pays. Elles ne montrent en effet pas de différences entre l'enfant/adolescent et l'adulte de plus de 40 ans (32).

Tableau:
Indications des chronothérapies (25).

Traitements chronothérapeutiques	Phase aiguë		Maintenance/Prophylaxie	
	Manie	Dépression	Manie	Dépression
Thérapie par lumière vive (BLT) (adjunctive)	X	✓	O	O
Privation du sommeil/ Réduction de temps de sommeil	X	✓	O	O
Dark therapy	✓	X	O	O
Mélatonine et agents mélatoninergiques	O	O	O	O
Thérapie interpersonnelle et aménagement des rythmes sociaux (IPSRT)	O	✓	✓	✓
Thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie dans la dépression bipolaire (CBTI-BP)	O	O	✓	O

Quant au 1^{er} trimestre de la grossesse, il n'existe aucun consensus pour ou contre son maintien (33), même si on en connaît le risque tératogène dose-dépendant à partir d'une valeur seuil de 600mg (34) et le surrisque pour la mère en cas d'arrêt rapide. Sur le plan général, on ne connaît pas encore de biomarqueur permettant de prévoir la non-réponse au lithium, hormis la prescription tardive du lithium dans le cours de la maladie (35), ce qui a conduit un groupe d'experts à développer un score de neurodéveloppement qui semble pouvoir prédire une moins bonne réponse au lithium (36).

Troubles dépressifs: de nouvelles recommandations et l'intérêt des psychédéliques



Antoine Yrondi
(Toulouse)

La CANMAT a actualisé récemment (37) ses recommandations de prise en charge de la dépression majeure qui dataient de 2016. Elle insiste sur le rôle de l'exercice physique régulier en 1^{ère} ligne associé à une exposition à la lumière. Cette exposition à la luminothérapie favorise autant la réponse que la rémission selon une toute récente méta-analyse (38). Il en va de même de l'exercice physique contrôlé (39). CANMAT place aussi en première ligne les psychothérapies (thérapie cognitivo-comportementale [TCC], thérapie interpersonnelle et activation comportementale) tout en soulignant l'intérêt des outils digitaux pour pouvoir faire de la TCC en ligne. Parallèlement, les SSRI, SNRI et NDRI (en tenant compte de leurs interactions et effets secondaires possibles) restent - avec l'agomélatine, la miansérine et le

milnacipran - les traitements de 1^{ère} ligne, tandis que la quétiapine apparaît en 2^e ligne à côté des tricycliques. En l'absence de réponse, ils proposent l'aripiprazole en *add-on* en 1^{ère} ligne, l'eskétamine et la cariprazine en 2^e ligne et la lamotrigine et le pramipexole en 3^e ligne. Le cannabis n'est pas recommandé. Non reprise dans les recommandations, la L-dopa a montré, à une dose qui peut aller jusqu'à 450mg, un effet bénéfique sur la composante anhédonique (40). La même remarque vaut pour la kétamine (41) et les inhibiteurs des récepteurs kappa aux opioïdes (aticaprant et navacaprant), pour lesquels les études de phase III sont en cours (42). La kétamine a aussi un effet sur la douleur morale et la perte d'espoir, et donc la prévention du suicide (43).

Quant à la psilocybine, son efficacité en cas de dépression résistante serait liée à l'expérience psychédélique et aux expériences visuelles, auditives et émotionnelles (44). D'autres psychédéliques, dont la 5-Meo-DMT et la DMT, offrent également des réponses rapides (45), tandis que les GABAergiques semblent offrir de belles perspectives. Enfin, la *transcranial Direct Current Stimulation* reste encore dans le domaine de la recherche et n'est donc pas à conseiller actuellement (46).

Schizophrénie: vers une médecine personnalisée guidée par la décision médicale partagée

«L'antipsychotique, qui reste incontournable dans le traitement des troubles schizophréniques, doit



Caroline Dubertret
(Colombes)

toujours être associé à une remédiation cognitive et à une intervention psychothérapeutique, de la psychoéducation et une thérapie familiale», remarque d'entrée Caroline Dubertret. Les antipsychotiques à longue durée d'action (APAP) ont fait l'objet d'une méta-analyse qui souligne qu'ils entraînent moins d'arrêts thérapeutiques que les antipsychotiques oraux lorsque la schizophrénie évolue depuis > 2 ans (47). Ils réduisent aussi en vie réelle le nombre et la durée des hospitalisations (48). Enfin, la combinaison de 2 APAP semble recommandée chez les patients avec score PANSS total élevé et en cas de symptômes positifs prédominants. Les injections intramusculaires peuvent être faites simultanément ou séparément (49). En cas d'ultrarésistance aux antipsychotiques, une méta-analyse en réseau a montré que seules la mémantine et la mirtazapine apportent un bénéfice lorsqu'elles sont associées à la clozapine (50). Enfin, plusieurs molécules qui ciblent les circuits de dysfonctionnement dans la schizophrénie sont en développement. Elles n'agissent ni sur la dopamine ni sur la transmission dopaminergique (**Figure 3**) (51).

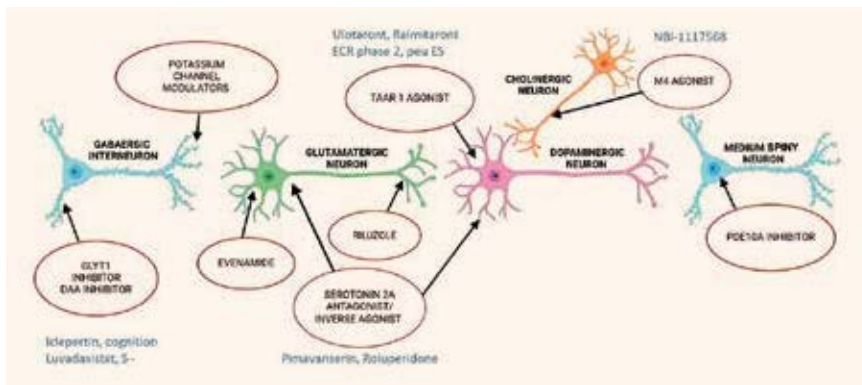
Insomnie: des recommandations internationales à respecter



Pierre-Alexis Geoffroy
(Hôpital Bichat, Paris)

L'insomnie n'est pas nécessairement, selon le DSM-5, une pathologie de toutes les nuits, mais d'au moins 3 nuits/semaine durant au moins 3 mois. C'est aussi une pathologie diurne en raison de l'altération du fonctionnement qu'elle engendre. Sa reconnaissance en tant que pathologie est

Figure 3:
Médicaments en développement ciblant le dysfonctionnement des circuits dans la schizophrénie (51).



cependant très récente ainsi que le lien bidirectionnel avec ses comorbidités (maladies cardiovasculaires, troubles neurologiques, troubles dépressifs, anxieux, diabète de type 2) (52). Elle a pour origine probable une prédisposition génétique qui, sous l'effet d'un stress, engendre une instabilité de la balance veille/sommeil modulée par l'orexine (53). Les recommandations internationales que l'on peut retrouver librement en ligne (52) demandent une attention toute particulière à l'histoire clinique générale pour en affirmer le diagnostic ainsi qu'une histoire et un

agenda du sommeil, à étayer autant que possible par les proches (**Figure 4**). L'actigraphie et la polysomnographie ne seront réalisées que sur points d'appel.

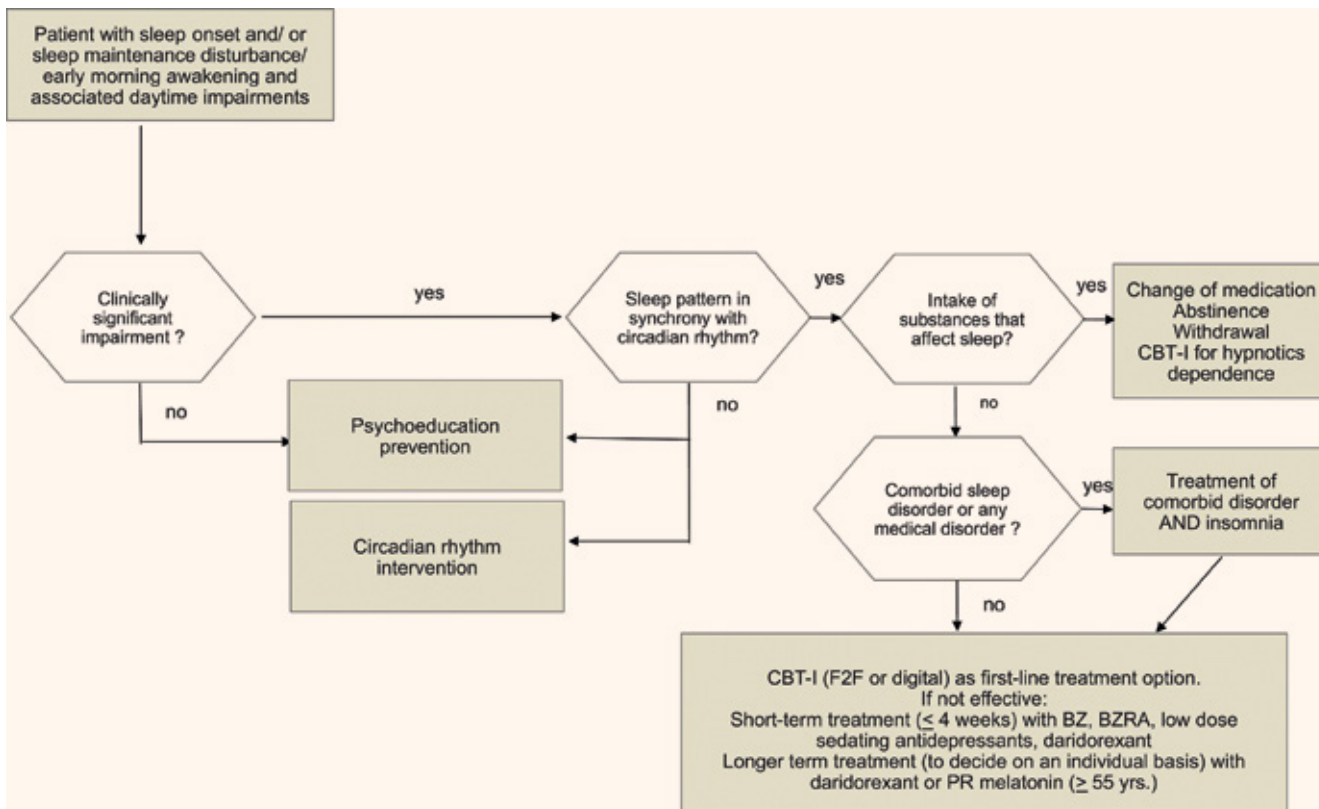
Le traitement de 1^{ère} intention est la TCC-I, indépendamment des comorbidités, en personne ou numériquement, complétée par la luminothérapie et l'exercice physique. Sur le plan médicamenteux, on proposera en aigu et/ou en cas de manque d'efficacité de la TCC-I soit un hypnotique favorisant les mécanismes induisant le sommeil (benzodiazépine, agoniste des récepteurs

aux BZP, agoniste des récepteurs à la mélatonine), soit un hypnotique inhibant les mécanismes d'éveil (antidépresseurs, agonistes orexinergiques). Les BZP, BZRA et antidépresseurs sédatifs seront prescrits pour un court terme dans la majorité des cas, voire parfois de manière intermittente, alors que les antagonistes des récepteurs de l'orexine (les plus efficaces selon une méta-analyse récente) (54) et la mélatonine à libération prolongée pourront l'être durant de plus longues périodes (jusque 3 mois). Les antihistaminiques, les antipsychotiques, la mélatonine à libération rapide et la phytothérapie ne sont pas recommandés (52).

L'arrêt des benzodiazépines hypnotiques ou des *Z-drugs* doit se faire progressivement, avec des réductions de dose de 10 à 25% par semaine. Il est facilité par la TCC-I et par la mélatonine à action prolongée 2mg, le daridorexant 50mg ou l'eszopiclone (55). Le daridorexant peut par contre être arrêté brutalement, sans risque de rebond, au même titre que la mélatonine.

Références sur www.neurone.be

Figure 4:
Algorithme de prise en charge de l'insomnie (52).



INTERVIEW

D'après une interview de Noémie Ligot*,
par Jean-Marie Dekesel

**Noémie Ligot**

(*Neurologie, Érasme et Laboratoire de Neuroanatomie et de Neuroimagerie translationnelles de l'ULB)



Noémie Ligot: priorité à la mise en place d'un registre

Chaque année, 25.000 personnes environ sont touchées par un accident vasculaire cérébral en Belgique. Le *Belgian Stroke Council* s'est donné pour objectif d'améliorer la prise en charge de cette pathologie. Ce qu'il effectue notamment par la fourniture d'informations sur l'AVC à la population et aux politiciens, mais aussi par la diffusion des recommandations scientifiques de prise en charge de l'AVC auprès des professionnels, la promotion et le soutien de la recherche, et par l'écoute des patients souffrant d'AVC et le soutien de projets orientés patients. Le point sur ces objectifs et leur réalisation avec sa présidente, le Dr Noémie Ligot (Neurologie, Érasme et Laboratoire de Neuroanatomie et de Neuroimagerie translationnelles de l'ULB).

Après avoir effectué deux années de candidature en psychologie, le Dr Noémie Ligot s'est tournée vers la médecine par curiosité, mais aussi parce que les neurosciences la passionnaient. Elle s'oriente d'abord vers la recherche avant de constater au cours de ses stages que le contact avec le patient lui plaît beaucoup. Elle maintient cependant son activité de recherche, notamment sur les troubles du mouvement, tout en effectuant son curriculum en neurologie. Intéressée également par le vasculaire, elle étudie cet aspect de la neurologie au sein de

l'unité neurovasculaire du CHU Salengro à Lille avant de présenter à l'hôpital Érasme à la fin de son assistantat une procédure de prise en charge de l'AVC (trajet de soins, urgences...) ce qui était une nouveauté au sein de cette institution hospitalière. Engagée pour la mise en route de ce projet, elle y travaille avec passion et voit en 2010 le service de neurologie scindé en deux unités d'hospitalisation.

L'arrivée de la thrombectomie a été une petite révolution dans cette activité, et a nécessité une adaptation du trajet de soins. Dans ce contexte, et n'ayant pas de référence nationale ni de reconnaissance officielle du trajet de soins, elle entreprend en 2018 une évaluation européenne qui conduit son unité à être le premier centre belge à obtenir la reconnaissance européenne de *Stroke Center*.

Et le **Belgian Stroke Council (BSC)** dans tout cela?

Encore très centrée à l'époque sur le développement de la prise en charge de l'AVC dans son unité, elle est contactée par le *Belgian Stroke Council* dont elle était membre et est sollicitée pour assurer la présidence du comité scientifique (18 membres à l'époque), avant de devenir présidente de la société. «Aujourd'hui, le comité scientifique, présidé par le Pr Jelle Demeestere (*Leuven Brain Institute, UZ Leuven*), comporte 26 membres bien répartis sur le plan géographique. Ces membres très actifs sont répartis dans plusieurs groupes de travail, qui

portent sur la création d'un registre national, sur l'organisation du symposium annuel, sur les trajets de soin, sur les procédures au sein des unités, sur l'adéquation de la législation à la réalité des patients en post-AVC (conduite automobile par exemple)...», précise le Dr Noémie Ligot.

Enseignement et recherche au premier plan

Avec le soutien des comités scientifique, paramédical et de patients, le BSC, qui s'est donné pour objectif d'améliorer la prise en charge de cette pathologie, soutient des projets susceptibles de bénéficier aux patients, et travaille aussi à la mise en place des procédures de routine basées sur les recommandations au sein des hôpitaux. «Nous accordons aussi une très grande importance à la qualité de vie des patients, y compris en post-AVC. Cependant, pour mener à bien tous ces projets, il nous manque l'essentiel, à savoir une base de données fiable que l'on ne peut développer que via la mise en place d'un registre. Enfin, la recherche est un autre volet de notre organisation. Pour ce faire, le BSC organise chaque année un atelier scientifique sur l'AVC avec pour objectif de donner aux chercheurs en AVC (< 35 ans) une opportunité de partager leurs travaux. Cet événement organisé dans une université belge se traduit aussi par la dotation au cours de notre symposium annuel d'une bourse de participation au congrès européen offerte à la meilleure présentation lors de l'atelier scientifique, et un prix pour la recherche innovante sur l'AVC.»

À côté de cela, le site de la BSC (www.belgianstrokecouncil.be) signale l'existence du *Belgian Network for Clinical Stroke Trials* (BeNET), créé en 2019, dont l'objectif global est d'établir un réseau durable d'essais cliniques sur l'AVC dans les hôpitaux belges afin d'améliorer l'efficacité de la conduite d'essais cliniques de haute qualité sur la prévention, le traitement et la récupération de l'AVC, et d'augmenter ainsi l'accès des patients belges aux nouveaux traitements de l'AVC. Avec 19 sites impliqués, il dispose d'un comité de pilotage distinct, actuellement dirigé par le Pr Robin Lemmens (UZ Leuven).



«Les distances et les compétences hospitalières parfois très inégales dans notre pays se traduisent encore aujourd'hui par un manque d'homogénéité dans la prise en charge de l'AVC.»

Noémie Ligot

Développer un registre, une priorité

Le BSC s'est inscrit au niveau européen (European Stroke Organisation) avec pour objectif d'homogénéiser la prise en charge de l'AVC, «*mais pas uniquement, car cette nécessité concerne également l'ensemble des maladies cardiovasculaires*», souligne-t-elle en rappelant la participation de la Belgian Alliance for Cardiovascular Health (BACH) et de la Société Belge de Cardiologie. «*Mais pour cela il nous faut des chiffres, et nous n'en avons aucun qui soit fiable en Belgique. La première étape a alors été de définir les indicateurs que nous voulions voir au sein du registre et leur cohérence avec la pratique. L'étape suivante a été de définir les personnes qui devront remplir ce registre et les incitants (financiers ou autres) pour le remplir. Mais nous n'avons encore aucune piste concrète à ce propos*», précise le Dr Ligot qui signale aussi que la mise en route de ce registre est l'axe principal de sa présidence car, «*si nous n'avons aucun chiffre, nous ne pouvons pas mesurer l'impact de ce que nous faisons.*»

Un symposium annuel pluridisciplinaire

«*Le BSC organise annuellement un congrès, pour l'instant purement médical, destiné aux neurologues bien sûr, mais aussi aux cardiologues, aux urgentistes et aux médecins généralistes avec pour objectif de communiquer de manière compréhensible et accessible sur l'actualité en matière d'AVC. En 2024, le BSC a invité le Belgian Lipid Club pour ce faire. Ce congrès est aussi une occasion unique de mettre en contact les différents acteurs de cette pathologie: médicaux, paramédicaux, et patients*», poursuit-elle. C'est aussi à cette occasion que sont remis les prix de recherche.

Vers une prise en charge intégrée homogène

Les distances et les compétences hospitalières parfois très inégales dans notre pays se traduisent encore aujourd'hui par un manque d'homogénéité dans la prise en charge de l'AVC. Il manque également un registre des unités qui sont capables de proposer une prise en charge correcte et selon les

recommandations. «*Mais la BSC ne peut que conseiller et informer, aussi longtemps qu'il n'y aura pas de volonté politique d'harmoniser et de financer cette harmonisation*», regrette-t-elle. «*Quoi qu'il en soit, le patient doit être au centre du système, dès la prévention (prise en compte des facteurs de risque) et tout au long de la prise en charge avec pour objectif d'assurer un post-AVC avec une bonne qualité de vie. Nous manquons cependant encore pour ce faire d'un plan national de prise en charge de l'AVC.*»



«*Pour mener à bien tous ces projets, il nous manque l'essentiel, à savoir une base de données fiable que l'on ne peut développer que via la mise en place d'un registre.*»

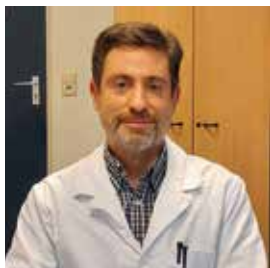
Noémie Ligot

Du pain sur la planche...

Pionnière en Belgique dans la mise en route d'une unité spécifique de prise en charge de l'AVC, le Dr Ligot estime cependant que son travail est loin d'être accompli. «*À présent qu'un trajet de soins local et une base de données propre à Érasme ont été mis en place, l'idée est d'améliorer le réseau: prise en charge des patients, rapidité des transferts, rapidité de lecture de l'imagerie, car toute perte de temps à quelque moment que ce soit, est une perte de chance pour le patient. En parallèle, il reste encore à améliorer la prise en charge non médicale du patient, notamment sur le plan psychologique et pour le post-AVC: logopédie, rééducation, révalidation, ergothérapie, soutien familial... et l'accessibilité du patient à celle-ci.*»

Plus qu'un souhait, une nécessité, conclut le Dr Ligot.

Utilisation de Tysabri™ SC en dehors de l'hôpital : témoignage du Professeur van Pesch en quelques questions-clés



Pr V. van Pesch, MD, PhD,
neurologue, UCLouvain

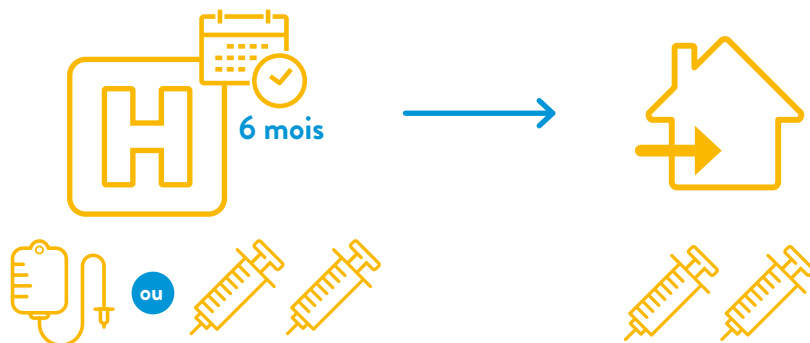
Le professeur Vincent van Pesch (Cliniques Universitaires Saint Luc, Bruxelles), neurologue expert de la sclérose en plaques, partage son expérience et ses recommandations à propos de la prise en charge des patients par Tysabri™ en administration sous-cutanée (SC) en dehors du cadre hospitalier, notamment à domicile.

Pour rappel, le Tysabri™ (natalizumab) est un anticorps monoclonal anti- $\alpha 4$ -intégrine humanisé recombinant, produit par la technique de l'ADN recombinant. Il est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) et est administré sous forme intraveineuse ou sous-cutanée en milieu hospitalier depuis de nombreuses années.¹

"Depuis juin 2024, il est possible de prescrire également le Tysabri™ SC en ambulatoire, dans certaines conditions." nous explique le Pr van Pesch, dont une quinzaine de patients ont fait la transition de leur lieu de traitement vers leur habitation.

QUEL EST, SELON VOUS, LE PROFIL DU PATIENT IDÉAL QUI POURRAIT EN BÉNÉFICIER ?

"Nos premiers patients à être passés au traitement en ambulatoire sont ceux qui en exprimaient la demande pour diverses raisons: longueur du trajet entre le domicile et l'hôpital, temps passé dans les transports et à l'hôpital, patients actifs avec une vie professionnelle et sociale à préserver, désir de vivre une vie la plus normale possible, ... Mais le groupe de patients concernés peut certainement être élargi à tous ceux qui sont capables et désireux d'autonomie!"



AVANTAGES ET DÉFIS POUR LES PATIENTS ET L'ÉQUIPE DE SOINS HOSPITALIÈRE

"Pour les patients, les avantages en termes de temps gagné et d'impact sur leur organisation de vie sont évidents. Les retours de nos patients sont enthousiastes et positifs de ce point de vue. Ils ne doivent prévoir un rendez-vous en consultation spécialisée à l'hôpital que tous les 6 mois pour leur suivi et la recherche d'anticorps anti-JCVirus*. Néanmoins, il peut arriver quelques fois qu'il soit moins facile de trouver le professionnel de santé qui prendra en charge l'administration du traitement toutes les 4 à 6 semaines en ambulatoire, au jour et à l'heure dite, selon le planning du patient, et après réchauffement des seringues préremplies de Tysabri™ sorties du frigo. Jusqu'à présent, seul 1 patient sur 10 s'est adressé à son médecin généraliste pour ce faire.

Pour l'équipe de soins hospitalière aussi, il y a un gain de temps puisque nous devons voir moins fréquemment nos patients sous traitement Tysabri™ SC qui sont satisfaits.

QUELLES SONT LES CONDITIONS À REMPLIR POUR EFFECTUER CETTE TRANSITION ?

"Deux conditions préalables majeures à respecter sont le fait que le patient soit déjà traité par Tysabri™ en milieu hospitalier depuis au moins 6 mois ; et que l'administration sous-cutanée en ambulatoire soit effectuée par un professionnel de santé.

En effet, durant les premiers 6 mois de traitement, il convient de maintenir le patient sous surveillance durant l'heure qui suit l'administration, afin d'éviter tout risque de réaction allergique. De plus, je rajouterais pour ma part, qu'il faut éviter cette transition si l'on a des doutes quant à l'adhérence

du patient à son traitement ou s'il exprime son désir de continuer à être traité à l'hôpital."

CONSEILS PRATIQUES

"La phase de préparation à la transition vers un traitement ambulatoire est essentielle. Il s'agit d'informer et d'accompagner le professionnel de santé qui administrera le traitement et le patient. À cet égard, des brochures d'information, une vidéo pratique sur l'administration, des fiches de suivi de traitement (date et heure, n° de lot, effets indésirables) leur sont destinées. Mais le temps passé à l'information et l'éducation est vite récupéré par la suite !

D'autre part, nous assurons un contact permanent avec le professionnel de santé impliqué et restons disponibles pour toute question ou analyse de situations spécifiques.

Il n'y a donc aucune raison de craindre cette transition, son organisation ne doit pas être un frein, elle est facile pour autant qu'elle soit bien préparée. Elle permet de ne prévoir un suivi spécialisé que 2 fois par an et, éventuellement, de l'envisager par un neurologue hors du contexte hospitalier. Et tout cela en facilitant la vie des patients."

C'est donc sur une note optimiste, puisqu'elle contribue à l'adhérence au traitement et à la légèreté de son vécu par les patients, que le Professeur van Pesch aborde cette nouvelle opportunité de traiter les patients sous Tysabri™ SC en dehors du cadre hospitalier.

Référence:

*John Cunningham Virus
1. SmPC Tysabri™

Biogen-256567 - 12/2024

 **TYSABRI**[™]
(natalizumab)

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Tysabri 150 mg solution injectable en seringue préremplie. Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Tysabri 150 mg solution injectable en seringue: Chaque mL contient 150 mg de natalizumab. Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion: Chaque mL de solution à diluer contient 20 mg de natalizumab. Après dilution (voir rubrique 6.6 du RCP), la solution pour perfusion contient environ 2,6 mg par mL de natalizumab. Le natalizumab est un anticorps anti- α 4-intégrine humanisé recombinant, produit dans une lignée cellulaire murine par la technique de l'ADN recombinant. **Excipient(s) à effet notoire**: Chaque flacon contient 2,3 mmol (soit 52 mg) de sodium (voir rubrique 4.4 du RCP pour plus d'informations). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Tysabri 150 mg solution injectable en seringue: Solution injectable (injection). Solution incolore à légèrement jaunâtre, légèrement opalescente à opalescente. Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion: Solution à diluer pour perfusion. Solution incolore, transparente à légèrement opalescente. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Tysabri est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) pour les groupes de patients suivants : Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP), ou Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehausse(s) après injection de gadolinium sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, avec un accès à l'IRM dans un délai approprié. L'administration doit être effectuée par un professionnel de santé et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter les signes et symptômes précoces évocateurs de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les patients traités par ce médicament doivent recevoir une carte patient spéciale et être informés des risques associés à ce médicament (voir également la notice d'information de l'utilisateur). Après 2 ans de traitement, les risques devant être rappelés aux patients, particulièrement le risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les patients et leur entourage doivent être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP. Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un accès à l'IRM doivent être disponibles. Les données concernant l'administration par voie sous-cutanée à une population de patients n'ayant encore jamais été traitée par Tysabri sont limitées (voir rubrique 4.4 du RCP). Certains patients peuvent avoir reçu des médicaments immunosuppresseurs (par exemple, mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine), qui peuvent provoquer une immunosuppression prolongée, même après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le médecin devra vérifier l'absence d'immunosuppression avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP). **Posologie**

Tysabri 150 mg solution injectable en seringue: La dose recommandée pour une administration sous-cutanée est de 300 mg toutes les 4 semaines. Étant donné que chaque seringue préremplie contient 150 mg de natalizumab, deux seringues préremplies doivent être administrées au patient. **Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion:** Tysabri 300 mg est administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines. La poursuite du traitement devra être considérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois. Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du natalizumab (perfusion intraveineuse) à 2 ans sont issues d'études contrôlées menées en double insu. La prolongation du traitement après 2 ans ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice/risque. Les patients doivent être informés des nouveaux facteurs de risque de LEMP, comme la durée du traitement, l'utilisation d'immunosuppresseurs avant l'administration du médicament et la présence d'anticorps contre le virus John Cunningham (JCV) (voir rubrique 4.4 du RCP). **Réadministration.** L'efficacité d'une réadministration n'a pas été établie (pour la sécurité d'emploi, voir rubrique 4.4 du RCP). Tout changement de voie d'administration du médicament doit être effectué 4 semaines après la dose précédente. **Populations particulières Sujet âgé** Ce médicament n'est pas recommandé chez les sujets âgés de plus de 65 ans en raison de l'absence de données dans cette population. **Insuffisance rénale et hépatique** Aucune étude n'a été effectuée pour examiner les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique. Le mécanisme d'élimination et les résultats des études de pharmacocinétique de populations suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 du RCP. **Mode d'administration** Tysabri 150 mg solution injectable en seringue préremplie: Tysabri 150 mg solution injectable en seringue préremplie doit être administré par un professionnel de santé en injection sous-cutanée (SC) uniquement. Le médicament n'est pas destiné à être administré en perfusion intraveineuse (IV). Les injections doivent être réalisées à l'aide des deux seringues préremplies (dose totale de 300 mg). La seconde injection doit être administrée sans délai particulier et au plus tard 30 minutes après la première. Les sites d'injection sous-cutanée sont la cuisse, l'abdomen ou la face postérieure de la partie supérieure du bras. L'injection ne doit en aucun cas être effectuée dans une zone du corps où la peau est irritée, rouge, meurtrie, infectée ou cicatricielle. Lors du retrait de la seringue du site d'injection, le piston doit être lâché tout en tirant l'aiguille tout droit. Le fait de lâcher le piston permet au protégé-aiguille de recouvrir l'aiguille. La seconde injection doit être effectuée à plus de 3 cm du premier site d'injection (voir les instructions d'administration à la fin de la notice). Les patients nés de natalizumab doivent rester en observation pendant l'injection et pendant l'heure qui suit afin de détecter les signes et symptômes précoces évocateurs à l'injection, y compris l'hypersensibilité, lors de l'administration des six premières doses de natalizumab. Chez les patients en cours de traitement par le natalizumab et qui ont déjà reçu au moins six doses, quelle que soit la voie d'administration du natalizumab utilisée pour ces six premières doses, le temps d'observation d'une heure après l'injection lors des injections sous-cutanées suivantes peut être réduit ou supprimé selon l'appréciation clinique, si les patients n'ont présenté aucune réaction à l'injection SC/à la perfusion. Les injections de natalizumab par un professionnel de santé en dehors du cadre hospitalier (par exemple à domicile) peuvent être envisagées pour les patients qui ont au préalable bien toléré au moins six doses de natalizumab, c'est-à-dire qui n'ont pas présenté de réactions d'hypersensibilité. La décision pour qu'un patient reçoive les injections en dehors du cadre hospitalier devra être prise après évaluation et recommandation du neurologue. Les professionnels de santé devront être attentifs à l'apparition de signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations sur la LEMP et sur la conduite éducative). Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion: Ce médicament s'administre par voie intraveineuse. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration (voir rubrique 6.6 du RCP). Après dilution (voir rubrique 6.6 du RCP), la perfusion doit être administrée pendant environ 1 heure. Les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion et ensuite pendant 1 heure après la fin de la perfusion, afin de surveiller l'apparition éventuelle de signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité. Après les 12 premières perfusions intraveineuses de Tysabri, les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion. Si les patients n'ont pas présenté de réactions à la perfusion, le temps d'observation après l'administration peut être réduit ou supprimé selon l'appréciation clinique. Les patients ayant interrompu leur traitement pendant 6 mois ou plus, lors de la reprise du natalizumab, rester en observation pendant toute la durée de la perfusion, et pendant l'heure suivant la fin de la perfusion, ceci afin de détecter les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité pendant les 12 premières perfusions intraveineuses suivant la reprise du traitement. Tysabri 300 mg solution à diluer pour perfusion ne doit pas être injecté en bolus. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP)). Association avec d'autres traitements de fond. Cancres diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires.

EFFETS INDÉSIRABLES Résumé du profil de sécurité Le profil de sécurité observé pour le natalizumab administré par voie sous-cutanée était comparable au profil de sécurité connu du natalizumab administré par voie intraveineuse, à l'exception de la douleur au site d'injection. La fréquence globale de la douleur au site d'injection était fréquente à 4 % (3/71) pour les patients recevant 300 mg de natalizumab toutes les 4 semaines par administration sous-cutanée. Dans les études contrôlées contre placebo réalisées chez 1 617 patients souffrant de SEP et traités par natalizumab (perfusion intraveineuse) pendant un maximum de 2 ans (placebo: 1 135), des événements indésirables considérés à l'arrêt du traitement se sont produits chez 5,8 % des patients sous natalizumab (placebo: 4,8 %). Pendant les deux années de ces études, 43,5 % des patients traités par le natalizumab ont présenté des effets indésirables liés au médicament (placebo: 39,6 %). Au cours des essais cliniques menés sur 6 786 patients traités par natalizumab (perfusion intraveineuse et injection sous-cutanée), les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (32 %), la rhinopharyngite (27 %), la fatigue (23 %), l'infection des voies urinaires (16 %), les nausées (15 %), l'arthralgie (14 %) et les sensations vertigineuses (11 %) associés à l'administration du natalizumab. **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables découlent des études cliniques, des études de sécurité post-autorisation et des rapports spontanés sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Au sein des classes de systèmes d'organes, ils sont énumérés sous les rubriques suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$) ; 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). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Infections et infestations** : Très fréquent : Rhinopharyngite, Infection des voies urinaires ; Fréquent : Infection à virus Herpes; Peu fréquent : Leucoencéphalopathie multifocale progressive; Rare : Herpès ophthalmitique; Fréquence indéterminée: Méningo-encéphalite herpétique,

TYSABRI™ (natalizumab)

EFFICACY MADE CONVENIENT

NOW WITH ADMINISTRATION AT HOME*

TYSABRI™ is indicated as single DMT in adults with highly active RRMS for the following patient groups:¹ Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one DMT or Patients with rapidly evolving severe RRMS defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gd⁺ lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI. * subcutaneous administration by a Health Care Professional



DMT: Disease-Modifying Therapy; Gd⁺: Gadolinium-Enhancing; MRI: Magnetic Resonance Imaging; RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis.

1. TYSABRI™ (natalizumab) Summary of Product Characteristics.



cliniques, d'études d'observation post-commercialisation et depuis la mise sur le marché. Le LEMP entraîne généralement un handicap sévère ou le décès (voir rubrique 4.4 du RCP). Des cas de neuropathie à cellules granulaires (NCG) due au virus JC ont également été signalés depuis la mise sur le marché de Tysabri. Les symptômes de la NCG due au virus JC sont comparables à ceux de la LEMP. **Effets sur les paramètres biologiques** Des cas de troubles hépatiques graves, des cas d'augmentation des enzymes hépatiques, et d'hyperbilirubinémie, ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4 du RCP). **Anémie et anémie hémolytique** De rares cas graves d'anémie et d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients traités par ce médicament, au cours d'études observationnelles après commercialisation. **Cancers** Les taux et la nature des cancers apparus au cours des 2 ans de traitement ont été comparables sous natalizumab et sous placebo. Cependant, une observation sur des périodes de traitement plus longues est indispensable avant d'exclure tout effet du natalizumab sur l'apparition de cancers (voir rubrique 4.3 du RCP). **Effets sur les paramètres biologiques** Dans des essais cliniques contrôlés d'une durée de 2 ans chez des patients ayant une SEP, le traitement par natalizumab a été associé à une augmentation des taux circulants de lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles et érythrocytes, mais pas à une augmentation des neutrophiles. Ces augmentations étaient comprises entre 35 % et 140 % pour les types cellulaires individuels (lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles), mais les numérations moyennes sont restées comprises dans les limites de la normale avec l'administration IV. Le traitement avec la forme IV de ce médicament a également été associé à de faibles diminutions de l'hémoglobine (diminution moyenne de 0,6 g/dL) de l'hématocrite (diminution moyenne de 2 %) et des érythrocytes (diminution moyenne de 0,1 x 10⁹/L). Ces anomalies n'ont pas été associées à des symptômes cliniques et les paramètres hématologiques se sont normalisés généralement dans les 16 semaines après la dernière administration du médicament. Depuis la commercialisation, des cas d'éosinophilie (taux d'éosinophiles > 1500/mm³) sans symptômes cliniques ont également été rapportés. Dans les cas où le traitement a été interrompu, les taux élevés d'éosinophiles sont revenus à la normale. **Thrombocytopénie** Des cas de thrombocytopénie et de purpura thrombopénique immunologique (PTI) ont été rapportés avec une incidence peu fréquente après commercialisation. **Population pédiatrique** Les événements indésirables graves ont été évalués chez 621 enfants et adolescents atteints de SEP inclus dans une méta-analyse (voir également rubrique 5.1 du RCP). Dans les limites de ces études, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié dans cette population de patients. Un cas de méningite herpétique a été rapporté dans la méta-analyse. Il n'a pas été identifié de cas de LEMP dans la méta-analyse; cependant, un cas de LEMP a été rapporté dans la population d'enfants et adolescents traités par natalizumab depuis sa commercialisation. **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, www.afmps.be, Division Vigilance; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be; Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance; **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedijk, Pays-Bas **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/06/346/001, EU/1/06/346/002 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2024 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Philippe Lambert



Il n'y a pas «une seule» mémoire, mais plusieurs systèmes indépendants en interaction. Située au confluent de deux d'entre eux - la mémoire épisodique et la mémoire sémantique -, la mémoire autobiographique est essentielle à la construction de notre identité et au sentiment de continuité de soi dans le temps. Utilisant les informations émanant de nos expériences de vie et de nos connaissances sur notre passé personnel, elle est aussi la pièce maîtresse de notre capacité à nous projeter dans le futur.



LA MÉMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE, CLÉ DE VOÛTE DE NOTRE IDENTITÉ

Je me souviens, donc je suis et je serai

En rupture avec le concept d'une mémoire monolithique, le chercheur canadien Endel Tulving (Toronto) proposa en 1995 une théorie de la mémoire reposant sur cinq systèmes principaux en interaction: les mémoires épisodique, sémantique et procédurale, le système de représentations perceptives (PRS) et la mémoire de travail.

Cette approche a cependant quelque peu évolué au fil du temps. Dans ce «puzzle» de la mémoire, deux entités s'allient pour jouer un rôle déterminant dans la construction de notre identité, guider nos comportements présents et futurs ainsi que participer à l'élaboration de notre avenir et à la gestion de nos buts personnels.

C'est en effet à l'interface des mémoires épisodique et sémantique, nos deux mémoires à long terme explicites et donc déclaratives - l'individu peut décrire verbalement les souvenirs qu'elles renferment -, que prend corps la mémoire autobiographique, support essentiel de la construction de notre identité et de notre faculté à nous projeter dans le futur.

Selon son principal théoricien, le psychologue britannique Martin Conway, la mémoire autobiographique se réfère aux souvenirs détaillés d'épisodes vécus par un individu ainsi qu'aux connaissances générales lui permettant de situer ces épisodes dans l'ensemble de son histoire personnelle (1).



Une organisation hiérarchique

C'est donc au confluent de ses homologues épisodique et sémantique que la mémoire autobiographique puise sa sève. La mémoire épisodique permet le stockage et la prise de conscience d'épisodes personnellement vécus et de leur contexte. Exemple: le souvenir d'avoir croisé le week-end dernier, à proximité du stade d'Anfield Road, l'ancien footballeur Kevin Keagan. *«Ces souvenirs spécifiques prennent souvent la forme d'images mentales visuelles (d'autres modalités sensorielles peuvent également intervenir) qui donnent l'impression de revivre mentalement une situation passée. Ils contiennent généralement des détails précis sur le lieu où l'événement s'est déroulé, les personnes présentes, les émotions ressenties, etc.»*, indique le professeur Arnaud d'Argembeau, directeur de recherche du FNRS au sein de l'Unité de recherche en psychologie et neurosciences cognitives (PsyNCog) de l'ULiège. L'encodage multimodal de ces souvenirs facilite leur récupération. En outre, l'éventuel caractère émotionnel de l'événement vécu par le sujet leur garantit habituellement un enregistrement plus détaillé et plus profond, mais ne les met pas à l'abri de distorsions, d'ajouts ou d'amputations lors de leur rappel. Ils ne sont jamais que le fruit d'incessantes reconstructions.



Arnaud d'Argembeau
PsyNCog, ULiège

Contrairement à la mémoire épisodique, la mémoire sémantique est décontextualisée. Selon la formule consacrée, elle est le siège de *«nos connaissances générales sur le monde.»* C'est grâce à elle que nous savons, par exemple, que Madrid est la capitale de l'Espagne. Elle préside également à nos connaissances relatives à la signification des mots et des sons, à la fonction des objets et des outils, aux concepts mathématiques ou encore aux scripts dictant l'attitude à adopter dans des circonstances données - comment se comporter dans une salle de spectacle ou lors d'un banquet...

hiérarchique: les souvenirs spécifiques sont nichés dans des souvenirs généraux qui font eux-mêmes partie de périodes de la vie, comme le psychologue de l'Unité PsyNCog. Ainsi, le souvenir spécifique de mon baptême de plongée sous-marine fait partie de l'événement général «mes vacances en Corse» qui lui-même fait partie de la période pendant laquelle j'étais étudiant.»

Raisonnement autobiographique et identité

Les mémoires épisodique et sémantique entretiennent d'étroites

La mémoire autobiographique est essentielle à la construction de notre identité, au sentiment qui nous habite d'une continuité personnelle malgré les aléas et les changements de caps qui jalonnent notre existence.

Dans le cadre de la mémoire autobiographique, les connaissances sémantiques se limitent à des connaissances personnelles. En premier lieu, des souvenirs généraux se réfèrent à des événements répétés (mes réunions de travail du vendredi) ou appartenant à une même période (mon séjour au Canada en mars 2022). À ces souvenirs généraux se greffent des connaissances encore plus abstraites du passé personnel. Comme l'explique le professeur d'Argembeau, *«elles concernent les grandes périodes qui découpent la vie d'une personne.»* Exemple: du temps où je vivais avec ma première épouse. Enfin, des informations factuelles sur soi, telles nos date et lieu de naissance, relèvent aussi de la mémoire autobiographique.

«Selon certaines conceptions théoriques (1), ces différents types de représentations autobiographiques sont organisés en mémoire de manière

relations entre elles et interagissent également avec les autres systèmes de mémoire indépendants, dont en particulier la mémoire de travail. D'après certains auteurs, la scission classiquement opérée entre mémoire épisodique et mémoire sémantique est simplificatrice. Louis Renoult, de l'Université d'East Anglia à Norwich, préconise de se référer plutôt à un continuum de représentations intermédiaires s'échelonnant entre deux pôles extrêmes. *«Les données de neuroimagerie plaident en faveur de cette approche, fait remarquer Arnaud d'Argembeau. Si certaines régions cérébrales sont plus prototypiques de la mémoire épisodique et d'autres, de la mémoire sémantique, nombreuses sont celles qui sont partagées par les deux systèmes.»*

La mémoire autobiographique est essentielle à la construction de notre identité, au sentiment qui nous habite

d'une continuité personnelle malgré les aléas et les changements de caps qui jalonnent notre existence. Se souvenir des expériences que nous avons personnellement vécues contribue beaucoup à cette fonction identitaire, de même que les connaissances plus abstraites, plus sémantiques, que nous avons de notre passé. Toutefois, une autre dimension doit aussi être prise en considération: le «raisonnement autobiographique», notre capacité d'extraire le sens de nos expériences, et ce, en lien avec nos caractéristiques personnelles, nos buts, des événements antérieurs... Se crée ainsi un récit de vie qui nous confère notre identité et nous assure un sentiment de continuité de soi dans le temps. Une étude en IRM fonctionnelle (IRMf) a montré que si l'on demande à des volontaires de se souvenir du contenu concret d'un événement vécu, avec tous les détails y afférents, les régions cérébrales activées ne sont pas les mêmes que s'ils sont invités à réfléchir au sens à donner à cet événement (2). Autrement dit, prise isolément, la remémoration ne porte pas en soi le sens qui permet à un souvenir personnel de s'inscrire dans une histoire de vie.

Passé et futur

En 1985, Endel Tulving publia un article portant sur le cas du patient KC, sévèrement amnésique (3). Incapable de se souvenir consciemment d'un seul épisode de son passé personnel, KC ne parvenait pas non plus à se projeter dans le futur. Il parlait d'un vide mental et décrivait cet état comme phénoménologiquement identique à celui qui était le sien lorsqu'il essayait de se souvenir d'événements passés. En 2001, les psychologues Cristina Atance, de l'Université d'Ottawa, et Daniela O'Neill, de l'Université de Waterloo, introduisirent la notion de «pensée future épisodique» (*episodic future thinking*), qui fait référence à la capacité à se projeter mentalement dans des événements futurs spécifiques (4). Ensuite, des études menées conjointement par Martial Van

der Linden et Arnaud d'Argembeau, à Liège et à Genève, mirent en évidence que des facteurs dont on sait qu'ils influencent la qualité des souvenirs (distance temporelle de l'événement par rapport au présent, valence émotionnelle...) avaient un impact semblable sur la représentation d'événements futurs (5). Donna Addis et Daniel Schacter ont réalisé en 2007 les premières études en IRMf qui montrèrent que les régions cérébrales - entre autres le réseau du mode par défaut et l'hippocampe - impliquées dans la remémoration de souvenirs épisodiques correspondaient à celles qui permettaient de se projeter mentalement dans des événements futurs spécifiques (6).

«À l'ULiège, nous nous sommes demandé quels étaient les points de convergence entre la représentation du passé et l'imagination du futur, rapporte Arnaud d'Argembeau.



L'idée générale qui ressort de nos études est que pour pouvoir se représenter des événements futurs, nous devons initialement employer des détails extraits d'événements passés et stockés en mémoire épisodique, avant de les réutiliser en les recombinaut de manière nouvelle (7).»

Des connaissances sémantiques peuvent également intervenir. Ainsi, il est établi que les personnes présentant une démence sémantique, qui se caractérise par une perte des anciennes informations générales sur

le monde et sur soi ainsi que par une difficulté majeure à en apprendre de nouvelles, peinent à imaginer des événements futurs cohérents. Les travaux des chercheurs liégeois soulignent de surcroît que, comme pour le passé, il existe des représentations générales de périodes de vie futures en lien avec nos caractéristiques personnelles, nos buts, nos attentes globales, et que ces éléments autobiographiques relatifs

Foisonnement mnésique

Un phénomène qualifié de «pic de réminiscence» repose sur la forte densité des souvenirs se rapportant à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte. Différentes interprétations de ce «foisonnement mnésique» ont été proposées.

Selon l'une d'elles, nous serions particulièrement doués pour nous souvenir de nos premières expériences. Or nombre d'entre elles - premier baiser, premier emploi... - se produisent effectivement durant la période 15-25 ans.

Une autre hypothèse, non exclusive, postule que cette période de vie est celle où nous stockons des informations qui dessinent les traits de notre personnalité d'adulte en devenir et contribuent à nous conférer une identité stable.

Toutefois, des pics de réminiscence peuvent également se manifester plus tard dans la vie, lorsque celle-ci est émaillée d'importants bouleversements - un déménagement à l'autre bout du monde, par exemple. «Le raisonnement autobiographique nous permet de donner du sens aux changements et, par là même, de nous représenter notre propre évolution et de nous forger l'image d'une certaine continuité de nous-même qui nous amènera à nous sentir fondamentalement toujours la même personne», souligne le professeur D'Argembeau.

au passé ou à un avenir imaginé aident à construire une localisation temporelle des souvenirs épisodiques ou de leurs pendants ressortissant à la pensée future épisodique.

Les «souvenirs définissant le soi» (*self-defining memories*) constituent une catégorie particulière de souvenirs autobiographiques. Ils sont le reflet des buts, préoccupations et conflits non résolus occupant une place centrale dans la vie d'un individu. Aussi, en clinique, suscitent-ils un intérêt particulier car leur analyse en termes de contenu et de forme permet au thérapeute de percevoir la manière dont un patient appréhende le monde.

Des projections riches de sens

Dans quelle mesure des projections vers le futur retentiraient-elles de façon cruciale sur l'identité comme le font les souvenirs définissant le soi?

Baptisées «projections futures définissant le soi» (*self-defining future projections*), ces événements potentiellement à venir apparaissent aujourd'hui comme des jalons de l'évolution de notre identité.

Par exemple, pour certains étudiants, ils pourraient se rapporter au jour de l'obtention de leur diplôme. «*Nous avons montré qu'ils ont des traits communs avec les souvenirs définissant le soi, notamment à travers leurs thèmes et leur degré de spécificité, dont leur caractère plus ou moins détaillé (11)*», précise Arnaud d'Argembeau.

De même, le raisonnement autobiographique s'applique à ces projections riches de sens comme il s'applique aux souvenirs autobiographiques, en particulier aux souvenirs définissant le soi. «*Les personnes qui extraient davantage de sens de leurs expériences de vie le font à la fois pour le passé et pour le futur, ce qui leur confère un sentiment de continuité personnel plus important*», commente le psychologue.

Souvenirs surgénéraux

Des pathologies réparties en deux grandes familles affectent la mémoire autobiographique. Les premières résultent de lésions cérébrales qui font le lit de l'amnésie ou de la démence sémantique, notamment. Dans ce cadre, Donna Addis et Daniel Schacter ont montré que l'altération de la mémoire chez des patients Alzheimer conduit à des difficultés non seulement de remémoration du passé mais également de projection dans le futur (8). Constat qui renforce une fois encore l'idée d'un lien étroit entre notre histoire et notre avenir.

La seconde catégorie d'affections est constituée de troubles psychiatriques. Dans la dépression, le sujet peine à récupérer des souvenirs spécifiques personnellement vécus. Sa mémoire autobiographique fonctionne sur le mode de la généralité - il dira le plus souvent «*À l'époque où je jouais au football*» plutôt que «*Lors du dernier match disputé à Bruges sous une pluie battante, j'ai délivré une passe décisive à...*». Les psychologues parlent de «souvenirs surgénéraux». Chez le sujet déprimé, on observe par ailleurs une difficulté à se remémorer les événements positifs. Selon les travaux d'Andrew Macleod, de l'Université de Londres, les projections dans le futur souffrent elles aussi d'un manque de spécificité et de la faible place laissée aux perspectives positives (9). «*Si ces caractéristiques demeurent présentes au sortir d'un épisode dépressif, on considère qu'il s'agit d'un élément de vulnérabilité prédisposant à une récurrence de la maladie*, dit Arnaud d'Argembeau. *Des chercheurs comme David Hallford de l'Université Deakin, en Australie, et Filip Raes de la KU Leuven mettent au point des interventions cliniques visant à aider les personnes déprimées à récupérer plus facilement des souvenirs spécifiques positifs et à imaginer des événements positifs lorsqu'elles songent à leur avenir. Ces interventions semblent, au minimum, améliorer les symptômes dépressifs (10).*»

Dans l'anxiété, on observe non pas une diminution des souvenirs et attentes positifs, mais une augmentation de leurs pendants négatifs. Quant à la schizophrénie, elle s'accompagne de problèmes de remémoration d'événements spécifiques et, comme l'ont montré l'équipe de Fabrice Berna, de l'Université de Strasbourg, et Stéphane Raffard, de l'Université Paul-Valéry Montpellier 3, de difficultés à imaginer des événements spécifiques dans l'avenir, en particulier des événements définissant le soi. «*Cela pourrait expliquer en partie les problèmes d'identité des personnes schizophrènes et leurs incohérences*, précise le professeur d'Argembeau. *En outre, elles accèdent rarement au raisonnement autobiographique et ne cherchent pas à attribuer un sens aux événements, passés ou futurs, ni aux liens qui les unissent.*»

Enfin, on sait qu'une caractéristique essentielle du stress post-traumatique est l'intrusion de souvenirs de l'épisode traumatique mais une autre, moins connue, est la présence de souvenirs surgénéraux au détriment de souvenirs spécifiques.

Une des fonctions cardinales de la mémoire autobiographique est de nature sociale. À travers le partage de souvenirs et leur transmission entre générations se diffusent des savoirs et se construit l'identité dans ses aspects collectifs.

Références

1. Conway, M. A. *Journal of Memory and Language* 2005;53: 594-628.
2. D'Argembeau et al. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2014;9:646-52.
3. Tulving, E. *Canadian Psychologist* 1985;26:1-12.
4. Atance, C. M., & O'Neill, D. K. *Trends in Cognitive Sciences* 2001;5(12):533-9.
5. D'Argembeau, A., & Van der Linden, M. *Consciousness and Cognition* 2004;13(4):844-58.
6. Addis, D. R., et al. *Neuropsychologia* 2007;45:1363-77.
7. D'Argembeau, A. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2020;32:2037-55.
8. Addis, D. R., et al. *Neuropsychologia* 2009;47:2660-71.
9. Macleod, A. K. *Memory Studies* 2016;9(3):266-74.
10. Hallford, D. J., et al. *Cognitive Therapy and Research* 2023;47(1):20-37.
11. D'Argembeau, A., et al. *Memory* 2020;20(2):110-20.



Le 1^{er} service
de recrutement
100% dédié à la santé
Plus de **6 ans** d'expérience

Trouvez
le bon candidat!



JobHealth®
publie vos annonces
de recrutement
dans nos médias,
ainsi que sur notre site
www.jobhealth.be

Contactez-nous
sans plus attendre!
Valérie Bertels
v.bertels@rmnet.be
M. + 32 477 32 35 05
T. + 32 2 785 07 20

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Sedistress Forte comprimés pelliculés ■ COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L., herba (équivalent à 2000 mg - 3000 mg de passiflore). Solvant d'extraction : Ethanol 70% V/V. ■ FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé pelliculé de teinte rose à rose foncée et de forme oblongue (19 x 9 mm). ■ INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour diminuer les symptômes modérés du stress mental, tel que la nervosité, l'inquiétude ou l'irritabilité et pour faciliter l'endormissement. Ce médicament est un médicament traditionnel à base de plantes, son usage est réservé aux indications spécifiées sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage. Sedistress Forte est destiné aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans. ■ POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Posologie : Adultes et adolescents de 12 ans et plus : - Stress mental : 1 à 2 comprimés par jour. - Pour faciliter l'endormissement : 1 comprimé le soir, une demi-heure avant le coucher. Si nécessaire, un deuxième comprimé peut être pris plus tard. La posologie peut être augmentée selon les instructions de votre médecin ou pharmacien

Sedistress Forte :

28 comprimés : 20,80 €

56 comprimés : 30,15 €

Nouveau dosage

Sedistress[®] Forte

MÉDICAMENT ENREGISTRÉ
DANS 20 PAYS EUROPÉENS



500 mg d'extrait natif de passiflore

Maximum 3 comprimés/jour



stress
aigu¹



stress
chronique²



difficultés
d'endormissement¹
liées au stress

(maximum 3 comprimés par jour). Population pédiatrique : L'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Durée du traitement : Si les symptômes persistent après plus de deux semaines d'utilisation du médicament, il y a lieu de consulter un médecin ou un pharmacien. Mode d'administration : Voie orale. Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau. ■ CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à un des constituants de la préparation. ■ EFFETS INDÉSIRABLES : Aucun connu. En cas d'effets indésirables, il y a lieu de consulter un médecin ou un pharmacien. ■ TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT : Tilman s.a.,

Zoning Industriel Sud 15, 5377 Baillonville, Belgique. ■ NUMERO DE L'ENREGISTREMENT : Belgique : BE-TU662420 - Luxembourg : 2024030082 - 0958304 : 14 cpr - 0958318 : 28 cpr - 0958321 : 56 cpr - 0958335 : 98 cpr ■ MODE DE DÉLIVRANCE : Médicament non soumis à prescription médicale. ■ DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 10/2024.



¹Movafegh et al. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008;106(6):1728-32. ■ ²Ansseau et al. A dry extract of *passiflora incarnata* L. (*Sedanxio*) as first intention treatment of patients consulting for anxiety problems in general practice. *Acta psychiatr Belg*. 2012;112(2):5-11.