

Particularités épidémiologiques de la maladie de Kawasaki au Grand-Duché de Luxembourg ces dix dernières années.

Zoom sur les nourrissons de moins de 12 mois.

Fanny Kubat, Armand Biver, Kerstin Wagner, Isabel De La Fuente Garcia

Epidemiological particularities of Kawasaki disease in Luxembourg over the past decade: focus on infants under 12 months

Kawasaki disease is the leading cause of acquired heart disease in children. Its incidence is underestimated in infants aged less than 1 year. In this population, clinical manifestations are atypical. The diagnosis should therefore be suspected in infants with persistent fever, even if not all clinical signs are present, in order to avoid delaying the diagnosis and treatment and prevent harmful cardiovascular consequences. Echocardiography is a helpful diagnostic tool and should be performed promptly in case of Kawasaki disease suspicion.

KEY WORDS

Kawasaki disease, incidence, infant, coronary arteries, intravenous immunoglobulin

La maladie de Kawasaki est la première cause de maladie cardiaque acquise chez l'enfant. Sa fréquence est sous-estimée chez le nourrisson de moins d'un an. Les tableaux sont souvent atypiques dans cette tranche d'âge. La maladie de Kawasaki doit être suspectée chez tout nourrisson présentant une fièvre prolongée, même si tous les arguments cliniques ne sont pas présents, afin d'éviter les délais au diagnostic et au traitement, et les conséquences cardiovasculaires néfastes pouvant en découler. L'échographie cardiaque est un outil essentiel au diagnostic et son usage ne doit pas être retardé.

Que savons-nous à ce propos ?

La maladie de Kawasaki est une entité pédiatrique, plus fréquente chez l'enfant entre 1 et 5 ans. Il existe des tableaux cliniques complets et incomplets. Son étiologie reste une énigme. Le traitement consiste en l'administration de gammaglobulines par voie intraveineuse. La complication principale est l'atteinte coronarienne avec un risque de séquelles cardiovasculaires à long terme. La maladie est rare en-dessous de 6 mois, avec des tableaux cliniques plus atypiques, un retard au diagnostic et un risque plus important de séquelles coronariennes.

Que nous apporte cet article ?

Cet article nous apporte, d'une part, une information épidémiologique concernant la maladie de Kawasaki dans une population pédiatrique d'Europe de l'Ouest (Grand-Duché de Luxembourg), et, d'autre part, une vision de la maladie dans une tranche d'âge atypique (nourrisson de moins de 12 mois) à laquelle une attention particulière doit être portée

What is already known about the topic?

Kawasaki disease is a pediatric condition that more commonly affects children aged between 1 and 5 years. There are complete and incomplete clinical presentations of Kawasaki disease, the etiology of which remains an enigma. Treatment involves intramuscular administration of gamma-globulin. The main complication is coronary artery disease, with a risk of long-term cardiovascular sequelae. Below the age of 6 months, the disease is rare, with more atypical clinical presentations, thus involving a delayed diagnosis and a greater risk of coronary artery disease.

What does this article bring up for us?

This article provides us with epidemiological information regarding Kawasaki disease in a pediatric population of Western Europe (Grand Duchy of Luxembourg). It also offers an overview of the disease in an atypical age group (infants under 12 months of age), to which special attention must be paid.

INTRODUCTION

La maladie de Kawasaki est une vasculite aiguë auto-inflammatoire qui survient chez des jeunes nourrissons et enfants (1). Elle a été pour la première fois décrite en 1961 par le Japonais Tomisaku Kawasaki. Il s'agit d'une entité pédiatrique survenant plus fréquemment chez les enfants de moins de 5 ans, plus rarement en-dessous de l'âge d'un an (1). Les formes adultes sont également rares et souvent atypiques. Elle est la première cause de maladie cardiaque acquise chez l'enfant dans les pays développés et la deuxième vasculite la plus fréquente chez l'enfant après le Purpura d'Enoch-Schönlein (1).

L'étiologie demeure un mystère quarante ans après sa découverte. Il n'existe pas de test diagnostique spécifique (2). Les croyances actuelles pensent qu'un agent infectieux entraînerait une cascade inflammatoire démesurée chez des individus prédisposés génétiquement (3). Certains de ces gènes de prédisposition ont été récemment mis en évidence dans différentes ethnies (Asie, Amérique et Europe du Nord) (3-5). Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la maladie en Europe permettrait de mieux cerner le background génétique de cette pathologie, dont les conséquences cardiovasculaires sont potentiellement sévères.

L'incidence varie considérablement entre les groupes ethniques. Elle est surtout prédominante dans les pays d'Asie du Sud-Est (Japon et Corée), avec une incidence de 239.6/100 000 enfants de moins de 5 ans/an. En Europe, l'incidence estimée varie entre 3.6 et 15.2/100 000 enfants de moins de 5 ans/an (1,4).

Au Luxembourg, l'incidence actuelle de la maladie de Kawasaki n'est pas connue et aucune publication n'a été réalisée à ce sujet.

Le but de cette étude est de décrire rétrospectivement l'épidémiologie de la maladie de Kawasaki ces dix dernières années au Luxembourg, tout en nous intéressant à une tranche d'âge particulière, les nourrissons de moins d'un an. En effet, la maladie de Kawasaki est moins fréquente en-dessous de l'âge d'un an, rare en-dessous de 6 mois (2). Le tableau est souvent atypique chez les jeunes nourrissons, le délai au diagnostic dès lors plus grand, avec un risque potentiellement plus important de lésions coronariennes.

MÉTHODE

Le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) est l'hôpital de référence du Grand-Duché de Luxembourg pour les enfants hospitalisés de moins de 15 ans. Une recherche administrative ainsi qu'une analyse de l'ensemble des dossiers médicaux d'enfants hospitalisés au CHL de janvier 2005 à juin 2016 ont été réalisées. Les enfants hospitalisés pour maladie de Kawasaki ont été sélectionnés, sur base du diagnostic à la sortie, code ICD-10 M30.3. Après analyse rétrospective des dossiers, tous les enfants présentant une bactériologie ou une virologie positive (comprenant la PCR Adénovirus sur sécrétions nasales ou selles), pouvant

dès lors représenter une alternative diagnostique, ont été exclus de l'étude.

Les données étudiées comprenaient l'âge du patient au moment du diagnostic, le sexe, la saison à laquelle est survenue l'épisode, la symptomatologie, le nombre total de jours de fièvre, le nombre de jours de fièvre avant et après administration de gammaglobulines, les traitements administrés, les résultats des échographies cardiaques, initiaux et à long terme et enfin, le délai au diagnostic.

Une maladie de Kawasaki était définie comme typique ou complète lorsque l'enfant présentait de la fièvre depuis 5 jours ou plus, et 4 ou plus de 4 critères cliniques diagnostiques caractéristiques de la maladie : une conjonctivite bilatérale, des adénopathies cervicales, un rash cutané polymorphe, un changement dans les extrémités (érythème, œdème, desquamation) ou au niveau des muqueuses orales (érythème, gonflement). Les patients présentant une fièvre prolongée avec 3 ou moins de 3 critères cliniques étaient considérés comme maladie de Kawasaki atypique ou incomplète (6).

La fièvre était considérée à partir d'une température corporelle > 38°C. Le nombre total de jours de fièvre a été défini comme le nombre de jours de fièvre de la phase aiguë à défervescence complète après administration du traitement.

Tous les patients ont été traités par gammaglobulines 2 g/kg et par aspirine. L'aspirine était administrée à dose anti-inflammatoire les premiers jours (50-80 mg/kg/J) jusqu'à résolution de la fièvre et/ou des signes inflammatoires biologiques, puis en relais à dose antiagrégante (3-5 mg/kg/J) jusqu'au contrôle biologique et échocardiographique (à 6 semaines de la phase aiguë). Une maladie de Kawasaki est considérée comme réfractaire s'il n'y a pas de résolution de la fièvre dans les 36 à 48 heures suivant l'administration des gammaglobulines, et s'il n'existe pas d'autres explications à la persistance de la fièvre (6).

Tous les enfants ont reçu au minimum trois échographies cardiaques : la première au moment de la phase aiguë, la seconde à 6 semaines de la phase aiguë et la troisième à 1 an. La dilatation des artères coronaires a été définie conformément au *Japanese Ministry of Health Criteria*, comme un diamètre interne dont le z score est ≥ 2.5 , ajusté pour la surface corporelle. Les patients présentant une anomalie à l'échographie cardiaque et les jeunes nourrissons de moins de 12 mois, plus à risque de séquelles coronariennes, bénéficiaient d'une seconde échographie cardiaque avant décharge de l'hôpital. Tous les enfants ont obtenu un suivi adapté conformément aux guidelines américains de l'*American Heart Association* (6 semaines, 1 an, 5 ans) (6).

La maladie de Kawasaki est moins fréquente en-dessous de l'âge d'un an. Le nombre d'enfants de moins de 12 mois atteints de la maladie de Kawasaki était important (19.2% de la cohorte). Les données ont été analysées en séparant en deux groupes les enfants (moins de 12 mois vs. plus de 12 mois), pour voir s'il existait des différences statistiquement significatives entre ces deux tranches d'âge.

Un test de Fisher Exact a été réalisé pour les variables binaires. Les variables continues ont été analysées par un test de Kruskal Wallis (Tableau 1).

RÉSULTATS

Cinquante-cinq patients de moins de 15 ans ont été hospitalisés au CHL de janvier 2005 à juin 2016 pour maladie de Kawasaki. Parmi ces patients, 4 présentaient une PCR Adénovirus positive (réalisées sur selles ou sécrétions nasales). Ils ont été exclus de l'étude. Avant l'utilisation de la PCR (en 2010), aucun patient ne présentait une virologie ou une bactériologie positive. Au total, 51 patients ont été inclus dans l'étude. Trois patients étaient d'origine asiatique, un patient d'origine africaine. La distribution saisonnière pour tous les âges montrait une incidence plus élevée durant les mois d'hiver avec 20 cas en janvier et décembre, un nadir durant les mois d'été (Tableau 2 et Figure 1).

Les garçons étaient dominants avec 1.48 garçons pour une fille, surtout chez les moins d'un an (8 garçons pour 1 fille). Les patients étaient âgés de 3 mois à 9 ans 8 mois. L'âge moyen au diagnostic était de 34.5 mois. Dix patients étaient âgés de moins de 12 mois, soit 19.23 % de la cohorte. Quatre avaient moins de 6 mois. On note une augmentation d'incidence du nombre de nourrissons de moins de 12 mois à partir de 2012 (Tableau 2 et Figure 2).

Les nourrissons de moins de 12 mois présentaient souvent un tableau clinique incomplet (8/10 enfants vs. 20/42 enfants de plus de 12 mois). Chez ces enfants de moins de 12 mois, 80% présentaient une conjonctivite ; 90% un rash cutané et 50%, une modification des extrémités (érythème et/ou gonflement et/ou desquamation). L'atteinte labiale et buccale était, elle, plus souvent retrouvée chez les enfants de plus de 12 mois (P = 0.007) (Tableau 3).

La durée totale de la fièvre était en moyenne de 8.8 jours, tout âge confondu, moins longue chez les moins de 12 mois (5.9 jours). Dans cette tranche d'âge, une

Tableau 1 : Résultats pour les variables continues (Test de Kruskal Wallis)

Variables continues	Médiane	Médiane	Médiane	P value
	(Q25 ; Q75)	(Q25; Q75) < 1	(Q25; Q75) > 1	
Nombre total échographies cardiaques (N)	3 (3;4)	3 (3 ; 3.75)	4 (3 ; 3.75)	0.175
Durée totale de la fièvre (avant et après traitement par Gammaglobulines) (jours)	8 (6;9)	7 (5.5;8)	8 (6;8)	0.332
Délai au diagnostic (jours)	6 (5;8)	6 (5;11)	6 (5;11)	0.628
CRP (mg/L)	106 (61 ; 199)	103.5 (59.5 ; 183.5)	106 (63 ; 183.5)	0.877

Tableau 2 : Données démographiques des patients présentant une maladie de Kawasaki

Données démographiques	N (%)	Groupe A (≤ 12 mois)	Groupe B (> 12 mois)	P
Nombre total de patients	51	10 (19.2%)	41 (80.8%)	
Age moyen au diagnostic (mois)	34.5	6.7	41.6	
Sexe masculin	31	8 (80%)	23 (56.%)	0.28
Saison :				
Hiver/Printemps	32	7 (70%)	25 (61%)	0.725
Été/Automne	19	3 (30%)	16 (39%)	0.725
Origine ethnique Asiatique	3 (5.9%)	1 (10%)	2 (4.9%)	0.488

Figure 1 : Graphe représentant l'évolution de la saisonnalité au cours du temps

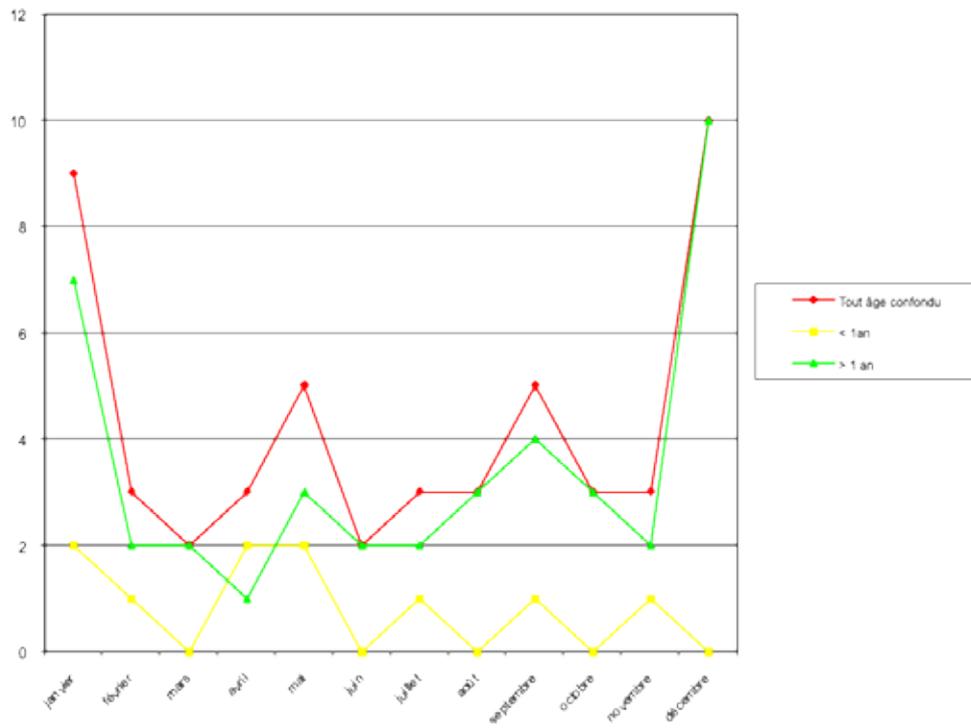


Figure 2 : Graphe représentant l'évolution de l'âge au cours du temps

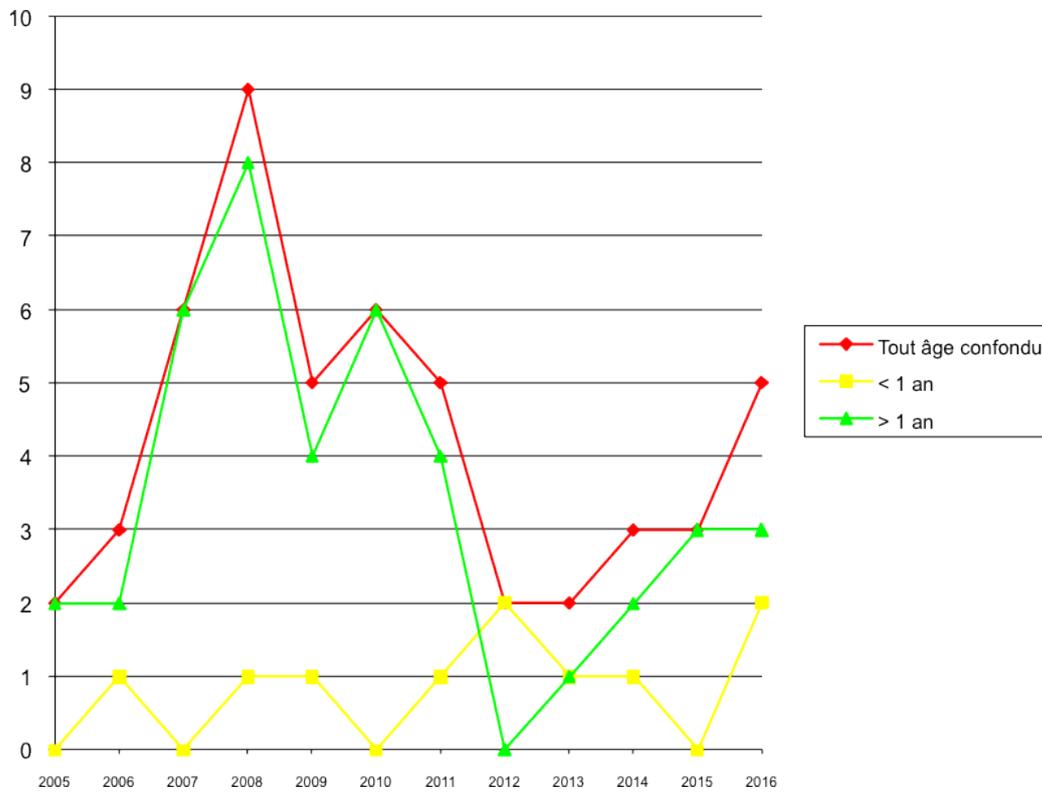


Tableau 3 : Comparaison des manifestations cliniques des patients présentant une maladie de Kawasaki

Manifestations cliniques	N (%)	Groupe A (≤ 12 mois)	Groupe B (> 12 mois)	P
Adénopathies cervicales	46 (90.2%)	8 (80%)	39 (92.7%)	0.25
Conjonctivite bilatérale non exsudative	40 (88.4%)	8 (80%)	32 (78%)	1
RASH cutané	32 (62.7%)	9 (90%)	23 (56.1%)	0.069
Erythème labial/cavité buccale	39 (76.5%)	4 (40%)	35 (85.4%)	0.007
Changements dans les extrémités (érythème, œdème, desquamation...)	21 (41.2%)	3 (30%)	18 (43.9%)	0.495

Tableau 4 : Comparaison des données cliniques des patients présentant une maladie de Kawasaki

Données cliniques	N (%)	Groupe A (≤ 12 mois)	Groupe B (> 12 mois)	P
Durée totale de la fièvre en moyenne (jours)	8.5	8.5	9.7	
Durée de la fièvre après administration des gammaglobulines :				0.05
< 24H	29 (56.9%)	9 (90%)	20 (48.8%)	
24-48H	13 (25.5%)	1 (10%)	12 (29.3%)	
> 48H	9 (17.6%)	0	9 (22%)	
Kawasaki incomplets (%)	27 (52.9%)	7 (70%)	20 (48.8%)	0.3
Fond d'œil anormal (uvéite)	8 (15.7%)	2 (20%)	6 (14.6%)	0.647

résolution plus rapide de la fièvre était observée après administration des gammaglobulines (90% des moins de 12 mois présentaient une résolution de la fièvre endéans les 24 heures après administration des Gammaglobulines) (Tableaux 4).

Vingt enfants présentaient une échographie cardiaque anormale en phase aiguë de la maladie, dont quatre étaient âgés de moins d'un an, soit 40% d'échographies cardiaques anormales en-dessous de l'âge de 12 mois. Tout âge confondu, les anomalies cardiaques comprenaient des dilatations coronariennes (4/20), des brillances coronariennes sans dilatation (12/20), des effusions péricardiques (4/20), des dysfonctions myocardiques (2/20) et des atteintes valvulaires (3/20). Aucun patient ne présentera de séquelles cardiaques à 6 semaines de l'épisode aigu ou lors des contrôles ultérieurs

d'échocardiographie (à 1 an et 5 ans pour les plus âgés) (Tableau 5).

Un fond d'œil a été réalisé chez 44 patients. Douze étaient anormaux (uvéite) (Tableau 4).

Tous les patients (sauf un diagnostiqué tardivement au-delà du J10 de fièvre) ont été traités par gammaglobulines 2 g/kg et aspirine à dose anti-inflammatoire les premiers jours (50-80 mg/kg/J) jusqu'à résolution des signes inflammatoires biologiques et/ou de la fièvre, puis en relais à dose antiagrégante (3-5 mg/kg/J) jusqu'au contrôle échocardiographique (à 6 semaines de la phase aiguë). Huit patients (1 patient de moins d'un an et 7 patients de plus de 12 mois) présentaient une maladie de Kawasaki réfractaire et ont reçu une deuxième dose de gammaglobulines. Parmi ces patients « réfractaires », un seul était d'origine

Tableau 5 : Comparaison des données échocardiographiques

	N (%)	Groupe A (≤ 12 mois)	Groupe B (> 12 mois)	P
Echographies anormales*	20 (39.2%)	4 (40%)	16 (39.02%)	0.705

* Dilatations coronariennes (4/20), des brillances coronariennes sans dilatation (12/20), des effusions péricardiques (4/20), des dysfonctions myocardiques (2/20) et des atteintes valvulaires (3/20).

asiatique. Aucun patient n'a reçu de corticothérapie ou de traitement par immunosuppresseurs.

Une seule différence statistiquement significative a pu être mise en évidence entre ces deux groupes : la durée de la fièvre après traitement par gammaglobulines, plus courte chez les enfants de moins de 12 mois ($P = 0.05$). Nous avons également relevé une autre différence statistiquement significative : les enfants âgés de plus d'un an présentaient plus souvent une chélieite ($P = 0.007$).

DISCUSSION

Pour la première fois, les données épidémiologiques concernant la maladie de Kawasaki au Grand-Duché de Luxembourg ont été publiées via notre étude qui portait plus particulièrement sur la tranche d'âge atypique des nourrissons de moins de 12 mois.

La maladie de Kawasaki est une vasculite auto-inflammatoire du jeune enfant. L'incidence de la maladie de Kawasaki est variable d'une région à l'autre du monde. Elle est plus prévalente dans les pays asiatiques. Quarante pourcents des enfants ont moins de 5 ans et le pic d'incidence se trouve aux alentours des 12 mois de vie (5). La maladie est rare chez le nourrisson de moins de 6 mois, probablement parce que l'enfant bénéficie encore de la protection immunitaire passive maternelle. Elle est également moins fréquente chez l'enfant de plus de 5 ans, dont le système immunitaire a déjà rencontré bon nombre de virus et bactéries (2). Dans cette étude, 19.23% des enfants étaient des nourrissons âgés de moins de 12 mois, avec une augmentation d'incidence depuis 2012. D'autres sources estiment à 10% l'incidence de la maladie de Kawasaki chez les nourrissons de moins de 6 mois (7). Nos résultats rejoignent la littérature internationale : 7.8% de la cohorte étaient des nourrissons de moins de six mois.

La présentation clinique est plus atypique chez le jeune nourrisson. Il n'existe pas de tests diagnostiques spécifiques, faisant de la maladie de Kawasaki un véritable challenge diagnostique chez le nourrisson (2, 8). La difficulté est d'autant plus grande que d'autres maladies peuvent présenter une présentation clinique similaire (9). Les infections virales éruptives la Scarlatine, le Staphylococcal Scaldes Skin Syndrom, le Syndrome de Choc Toxique, les lymphadénopathies cervicales

bactériennes et la Polyarthrite Rhumatoïde Juvénile font partie du diagnostic différentiel. Joffe *et al.* avaient rapporté que les nourrissons avaient une incidence plus grande de Kawasaki atypiques (10). Chuang *et al.*, You Min Moon *et al.* ont également trouvé une incidence plus élevée de présentation incomplète respectivement chez des nourrissons de moins de 3 et 6 mois (8, 2). De manière similaire dans cette étude, mais sans différence statistiquement significative, 70% des nourrissons de moins de 12 mois présentaient une forme incomplète de maladie de Kawasaki (70% vs. 48.8%, $P = 0.3$). Le rash cutané semble le signe clinique majeur chez les nourrissons de moins de 12 mois, devant les adénopathies et les changements au niveau des muqueuses (2). Dans cette étude, les manifestations cliniques chez les moins de 12 mois n'étaient pas tout à fait similaires aux données d'autres études. Le rash est bien la manifestation clinique la plus fréquente (9/10) chez les nourrissons de moins de 12 mois, suivi de la conjonctivite (8/10) et des adénopathies cervicales (8/10). Dans cette étude, le délai au diagnostic était en moyenne 6 jours, sans aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes ($P = 0.628$).

Le traitement de la maladie de Kawasaki consiste en l'administration de gammaglobulines par voie intraveineuse (2g/kg), à administrer dans les 7 à 10 jours après le début de la phase aiguë (6). Dans cette étude, les nourrissons de moins de 12 mois présentaient de façon statistiquement significative une résolution plus rapide de la fièvre après administration des gammaglobulines (90% vs. 48.8% ; $P = 0.05$). Cela voudrait-il dire que les nourrissons de moins de 12 mois répondent mieux aux gammaglobulines que les enfants plus âgés ? Une explication pourrait être trouvée dans l'immaturité de leur système immunitaire à combattre les agents causaux initiaux (virus et bactéries) de la maladie de Kawasaki.

La complication la plus fréquente de la maladie de Kawasaki est la dilatation coronarienne, expliquée par une vasculite à ce niveau. D'autres complications cardiovasculaires peuvent survenir : péricardite, effusion péricardique, régurgitations mitrales, arythmies, un infarctus du myocarde et la mort subite. Ces complications surviennent plus fréquemment dans les maladies de Kawasaki non traitées ou traitées tardivement. Newburger *et al.* suggèrent que le traitement par gammaglobulines

doit être administré dans les 10 premiers jours de fièvre (6, 11). Un diagnostic précoce demeure important. Parmi les autres facteurs de risque de séquelles coronariennes, figure le jeune âge (6). La présentation clinique souvent atypique du jeune nourrisson pourrait entraîner un retard au diagnostic et dès lors au traitement. Rosenfeld *et al.* ont étudié la maladie de Kawasaki chez des nourrissons de moins de 12 mois et ont trouvé un risque plus grand de développement d'anévrisme coronarien chez ces nourrissons (12). You Min Moon *et al.* ou encore Yong Won Park *et al.* avaient également retrouvé une incidence plus grande de complications cardiaques chez les nourrissons de moins de 6 mois (2, 13, 14). Dans cette étude, 40% des nourrissons de moins de 12 mois présentaient une échographie cardiaque anormale en phase aiguë de la maladie. Indépendamment de l'âge ou de la récurrence éventuelle de la maladie, aucun enfant ne présentera d'anomalies coronariennes à 6 semaines de l'épisode aigu et à plus long terme.

L'étiologie de la maladie de Kawasaki demeure un mystère. Son incidence reste plus élevée dans les pays asiatiques (264.8/100 000 enfants de moins de 5 ans en 2012 selon Makino *et al.* (15)). Cette différence d'incidence pourrait être expliquée par plusieurs phénomènes : une susceptibilité génétique différente d'une part et une fréquence différente d'exposition aux agents causaux d'autre part (3, 4).

La saisonnalité est également différente. Burns *et al.* ont étudié la saisonnalité de la maladie de Kawasaki de 1970 à 2012 dans 25 pays différents. Selon leurs données, les cas seraient plus fréquents de janvier à mars dans les pays extratropicaux de l'hémisphère nord. À l'inverse, dans les pays de l'hémisphère sud, l'incidence de la maladie serait plus importante durant les mois d'été (16). Conformément à la littérature européenne, nous avons observé plus de cas durant les mois d'hiver (1, 5). Un *trigger* environnemental serait-il impliqué dans l'étiologie de la maladie ? Selon d'autres sources, l'arrivée de vents troposphériques d'Asie centrale expliquerait l'incidence plus élevée de la maladie dans les pays asiatiques mais également aux USA (Hawaii, Californie) lors de certaines saisons (17).

Cette étude présente quelques limitations. Premièrement, le nombre de patients inclus dans l'étude est trop faible pour obtenir des données statistiquement significatives. Deuxièmement, il s'agit d'une étude rétrospective basée sur une recherche administrative. Certaines données cliniques et biologiques étaient incomplètes et n'ont dès lors pas été intégrées pour une comparaison la plus complète possible entre les deux groupes.

CONCLUSION

La maladie de Kawasaki est la deuxième vasculite la plus fréquente chez l'enfant et la première cause de maladie cardiaque acquise chez l'enfant. La maladie est moins fréquente chez le nourrisson, rare avant l'âge de 6 mois. Les tableaux sont souvent atypiques dans cette tranche d'âge et le risque d'anomalie coronarienne plus grand. La maladie de Kawasaki doit être suspectée chez tout

nourrisson de moins de 12 mois présentant une fièvre prolongée, même si tous les arguments cliniques ne sont pas présents afin d'éviter les délais au diagnostic et au traitement, et les conséquences cardiovasculaires néfastes pouvant en découler. L'échographie cardiaque est un outil essentiel au diagnostic et son usage ne doit pas être retardé chez les patients suspects de présenter une maladie de Kawasaki.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La maladie de Kawasaki doit être suspectée chez tout enfant présentant une fièvre prolongée, y compris chez les jeunes nourrissons, et devant toute éruption fébrile atypique.
- Une échographie cardiaque doit être réalisée chez tout enfant suspect de maladie de Kawasaki. Si l'échographie est rassurante dans un premier temps mais que la fièvre persiste, l'examen doit être renouvelé.
- Le traitement doit être administré dans les 10 jours suivant le début de la phase aiguë (gammaglobulines 2g/kg).
- L'aspirine doit être débutée dès la suspicion du diagnostic et poursuivie à dose anti-inflammatoire jusqu'à résolution des symptômes et/ou des signes inflammatoires. Puis, à dose antiagrégante jusqu'à l'échographie de contrôle à 6 semaines de la phase aiguë ou normalisation de l'échographie.
- Le suivi échocardiographique ne doit pas être négligé, à moyen et à long terme.

REMERCIEMENTS

Nous remercions l'équipe pédiatrique et cardiologique du CHL pour son soutien et l'accessibilité aux données médicales, la direction médicale du CHL et le comité d'éthique de l'hôpital pour nous avoir donné l'opportunité de réaliser cette étude et l'équipe du *Global Health Institute* (Luxembourg), et plus précisément l'équipe de Mr Stephen Senn et Mme Anna Schritz, pour la réalisation des statistiques.

RÉFÉRENCES

1. Mauro A, Fabi M, Da Frè M, Guastaroba P, Corinaldesi E, Calabri G *et al.* Kawasaki Disease: an epidemiological study in central Italy. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14: 22.
2. You Min Yoon, Hye Won Yun, Sung Hye Kim. Clinical Characteristics of Kawasaki Disease in Infants Younger than Six Months : A Single-Center Study. *Korean Circulation J* 2016 ; 46 (4) : 550-555.
3. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klien N, Brogan P. Management of Kawasaki Disease. *Arch Dis Childhood* 2014; 99 (1): 74-83.
4. Salo E, Griffiths E, Farstad T, Schiller B, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R *et al.* Incidence of Kawasaki Disease in Northern European Countries. *Pediatr Int* 2012; 54 (6): 770-772.
5. Uehara R, Belay E. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe and the United States. *J Epidemiol* 2012; 22(2):79-85.
6. Newburger J, Takahashi M, Gerber M, Gewitz M, Tani L, Burns J *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 2747-71.
7. Yeom J, Woo H, Park J, Park E, Seo J, Youn H. Kawasaki Disease in infants. *Korean J Pediatr* 2013; 56 (9): 377-382.
8. Chuang C, Hsiao M, Chiu C, Huang Y, Lin T. Kawasaki disease in infants three months of age or younger. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39 (5): 387-391.
9. Kanegaye J, Van Cott E, Tremoulet A., Salgado A., Shimizu C., Kruk P. *et al.* Lymph-Node-First Presentation of Kawasaki Disease Compared with Bacterial Cervical Adenitis and Typical Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2013 ; 162 (6): 1259-1263.
10. Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and complicated Kawasaki disease in infants. Do we need criteria? *West J Med* 1995; 162: 322-327.
11. Davies S., Sutton N., Blackstock S., Gormley S., Hoggart C., Levin M. *et al.* Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Childhood* 2015 ; 100: 4 366-368.
12. Rosenfeld E, Corydon K, Shulman S. Kawasaki Disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995; 126: 524-529.
13. Park Y, Han J, Park I, Kim C, Cha S, Ma J *et al.* Epidemiologic study of Kawasaki Disease in 6 months old and younger infants. *Korean J Pediatr* 2008; 51 (12) : 1320-1323.
14. Lee E, Park Y, Hong Y, Lee J, Han J. Epidemiology of Kawasaki disease in infant 3 months of and younger. *Korean Pediatr Soc* 2012; 55: 202-205.
15. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, Koio T *et al.* Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 2015; 25 (3): 239-45.
16. Burns J, Cayan D, Tong G, Turner S, Shike H, Kawasaki O *et al.* Seasonality and Temporal Clustering of Kawasaki Syndrome. *Epidemiology* 2004; 16: 220-225.
17. Rodo X, Ballester J, Cavan D, Melish ME, Nakamura Y, Uehara R *et al.* Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Scientific Reports* 2011; 1: 152.

Note

Nous déclarons avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la Loi du 22.08.2002 relative aux Droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

Conflit d'intérêt

Nous n'avons pas de conflit d'intérêt à déclarer.

AFFILIATIONS

Service de pédiatrie et de cardiologie pédiatrique, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg ville.

CORRESPONDANCE

Dr. FANNY KUBAT
Centre Hospitalier de Luxembourg
Service de pédiatrie et de cardiologie pédiatrique
rue Ernest Barblé 4, Kruskal Wallis
L-1210 Luxembourg

A GOOD START IS ESSENTIAL

	REMB.	PRIX PUBLIC MAY 2017
20 mg/ml x 60 ml susp. orale	B	€ 14,49
50 mg x 30 comprimés	B	€ 14,52
50 mg x 60 comprimés	B	€ 16,49
50 mg x 100 comprimés	B	€ 29,49
100 mg x 30 comprimés	B	€ 14,52
100 mg x 100 comprimés	B	€ 29,49

Probablement le meilleur choix comme traitement de la dépression modérée à sévère grâce à l'équilibre favorable efficacité / acceptabilité et coût d'acquisition⁽¹⁾

Un profil pharmacologique unique : le SSRI avec le plus faible risque d'interactions pharmacocinétiques⁽²⁾

Sécurité cardiovasculaire : pas associé à un allongement de l'intervalle QTc dans une analyse de dossiers médicaux électroniques de plus de 38.000 patients⁽³⁾

Pfizer's essentials. Essential for mental health.



(1) Capriani et al., Lancet 2009 ; 373 :746-58 (2) Preskorn SH et al., Journal of Psychiatric Practice, 2007 ; 13 :5-12 (3) Castro et al (2013) : QT Interval and antidepressant use : a cross sectional study of electronic health records., BMJ 346, F788

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : Serlain 50 mg comprimés pelliculés. Serlain 100 mg comprimés pelliculés. Serlain 20 mg/ml solution à diluer pour solution buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Comprimés pelliculés de 50 mg de sertraline : Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de sertraline équivalent à 50 mg de sertraline. Comprimés pelliculés de 100 mg de sertraline : Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de sertraline équivalent à 100 mg de sertraline. Solution à diluer pour solution buvable de 20 mg/ml de sertraline : La solution à diluer pour solution buvable de 20 mg/ml de sertraline contient 20 mg de sertraline (sous forme de chlorhydrate) par ml. Excipients à effet notoire: butyldihydroxytoluène, éthanol et glycérol. Pour la liste complète des excipients. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés pelliculés de sertraline : Comprimé pelliculé Les comprimés pelliculés de 50 mg de sertraline sont des comprimés pelliculés sécables, blancs, de forme capsulaire (10,3 x 4,2 mm), gravés 'ZL150' sur une face et 'PFIZER' sur l'autre. Le comprimé peut être divisé en doses égales. Les comprimés pelliculés de 100 mg de sertraline sont des comprimés pelliculés blancs, de forme capsulaire (13,1 x 5,2 mm), gravés 'ZL1100' sur une face et 'PFIZER' sur l'autre. Solution à diluer pour solution buvable de sertraline : Une solution incolore limpide contenue dans un flacon en verre brun. Le flacon a un bouchon à visser avec une petite gubiette qui est incorporée dans le bouchon. **4.1 Indications thérapeutiques :** La sertraline est indiquée dans le traitement de : Episodes dépressifs majeurs. Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs. Trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)** chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans. Trouble d'anxiété sociale. Etat de stress post-traumatique (ESPT). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie Traitement initial Dépression et TOC : Le traitement par la sertraline doit être débuté à la dose de 50 mg/jour. **Trouble panique, ESPT et trouble d'anxiété sociale :** Le traitement sera débuté à la dose de 25 mg/jour. Après une semaine, la dose sera augmentée à 50 mg une fois par jour. Ce schéma posologique a montré qu'il réduisait la fréquence des effets indésirables précoces caractéristiques du trouble panique. **Adaptation posologique - Dépression, TOC, trouble panique, trouble d'anxiété sociale et ESPT :** Chez les patients ne répondant pas à une dose de 50 mg, une augmentation de dose est possible. Les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 50 mg à des intervalles d'au moins une semaine, jusqu'à un maximum de 200 mg/jour. Les changements de dose ne doivent pas être effectués plus d'une fois par semaine, compte tenu de la demi-vie d'élimination de la sertraline qui est de 24 heures. L'effet thérapeutique peut se manifester dans les 7 jours. Cependant, des périodes plus longues sont généralement nécessaires pour obtenir une réponse thérapeutique, en particulier pour les TOC. Entretien : La dose administrée au cours d'un traitement à long terme doit correspondre à la dose minimale efficace, les adaptations posologiques étant fonction de la réponse thérapeutique individuelle. Dépression : Un traitement à plus long terme peut également être approprié pour la prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la majorité des cas, la dose recommandée pour la prévention des récurrences d'EDM est identique à celle utilisée pendant l'épisode en cours. Les patients dépressifs doivent être traités sur une période suffisamment longue d'au moins 6 mois pour assurer la disparition des symptômes. Trouble panique et TOC : tout traitement continu dans le trouble panique ou les TOC doit être réévalué régulièrement, car la prévention des rechutes n'a pas été démontrée dans ces troubles. **Utilisation chez le sujet âgé :** Chez le sujet âgé, la dose doit être progressivement adaptée en raison du risque accru d'hypotension. **Utilisation en cas d'insuffisance hépatique :** L'utilisation de sertraline chez les patients présentant une maladie hépatique doit être effectuée avec précaution. Les insuffisances hépatiques doivent recevoir des doses plus faibles ou plus espacées. La sertraline ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique sévère, compte tenu de l'absence de données cliniques disponibles. **Utilisation en cas d'insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux. **Population pédiatrique - Enfants et adolescents présentant un trouble obsessionnel compulsif :** Entre 13 et 17 ans : dose initiale de 50 mg une fois par jour. Entre 6 et 12 ans : dose initiale de 25 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à 50 mg une fois par jour après une semaine. En cas de réponse insuffisante, une augmentation secondaire de la dose est possible par paliers de 50 mg sur une période de plusieurs semaines si nécessaire. La dose maximale est de 200 mg par jour. Il faut cependant tenir compte du poids généralement plus faible des enfants par rapport à celui des adultes en cas d'augmentation de dose de 50 mg et plus. Les modifications de dose ne doivent pas être effectuées à des intervalles de moins d'une semaine. L'efficacité n'est pas démontrée dans le trouble dépressif majeur de l'enfant. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 6 ans. Mode d'administration La sertraline doit être administrée une fois par jour, le matin ou le soir. Les comprimés de sertraline peuvent être administrés pendant ou en dehors des repas. La solution à diluer pour solution buvable de sertraline peut être administrée pendant ou en dehors des repas. La solution à diluer pour solution buvable de sertraline doit être diluée avant utilisation. **Symptômes de sevrage observés lors d'interruption du traitement par la sertraline :** Une interruption brutale doit être évitée. Lors de l'arrêt du traitement par la sertraline, la dose doit être progressivement réduite sur une période d'au moins une à deux semaines, afin de réduire les risques de réactions de sevrage. Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou lors de l'interruption du traitement, une reprise de la dose précédemment prescrite peut être envisagée. Par la suite, le médecin pourra continuer à diminuer la dose, mais de façon plus progressive. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés. Un traitement concomitant par inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique avec des symptômes tels qu'agitation, tremblement et hyperthermie. Le traitement par sertraline ne doit pas être débuté dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. Le traitement par sertraline doit être interrompu au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO réversible. La prise concomitante de sertraline est contre-indiquée. L'utilisation simultanée de la solution à diluer pour solution buvable de sertraline et de disulfiram est contre-indiquée à cause de la teneur en alcool de la solution à diluer pour solution buvable. **4.8 Effets indésirables :** Les nausées constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Dans le traitement du trouble d'anxiété sociale, des dysfonctionnements sexuels (échec à l'éjaculation) chez l'homme sont survenus chez 14 % des sujets sous sertraline contre 0 % des patients recevant le placebo. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose et souvent de nature transitoire lorsque le traitement est poursuivi. Le profil des effets indésirables fréquemment observé au cours des études en double aveugle contrôlées par placebo, effectuées chez les patients atteints de TOC, de trouble panique, d'ESPT et de trouble d'anxiété sociale a été similaire à celui observé au cours des études cliniques menées chez les patients atteints de dépression. Le Tableau 1 présente les effets indésirables observés au cours de l'expérience post-commercialisation (fréquence non déterminée) et des études cliniques contrôlées par placebo (portant sur un total de 2 642 patients sous sertraline et de 2 145 patients sous placebo) portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique et le trouble d'anxiété sociale. L'intensité et la fréquence de certains des effets indésirables figurant dans le Tableau 1 peuvent diminuer avec la poursuite du traitement, et ne conduisent généralement pas à l'interruption du traitement. **Tableau 1 : Effets indésirables :** Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques contrôlées par placebo portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation (fréquence non déterminée). Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), Très rare ($< 1/10000$). **Infections et infestations.** Fréquent : Pharyngite. Peu fréquent : Infection du tractus respiratoire supérieur, rhinite. Rare : Diverticulite, gastro-entérite, otite moyenne. **Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes).** Rare : Néoplasme. **1. Affections hématologiques et du système lymphatique.** Rare : Lymphadéno-pathie. Fréquence indéterminée : Leucopénie, thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire.** Peu fréquent : Hypersensibilité. Rare : Réaction anaphylactoidale. Fréquence indéterminée : Allergie. **Affections endocriniennes.** Peu fréquent : Hypothyroïdie. Fréquence indéterminée : Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Fréquent : Appétit diminué, augmenté. Rare : Diabète, hypercholestérolémie, hypoglycémie. Fréquence indéterminée : hyponatémie, hyperglycémie.

hypertonie, dystonie, grincements de dents ou troubles de la marche). Ont également été notifiés des signes et des symptômes associés au syndrome sérotoninergique ou au syndrome neuroleptique malin : dans certains cas associés à l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques et incluant agitation, confusion, diaphorèse, diarrhée, fièvre, hypertension, rigidité et tachycardie. **Alatisme et agitation psychomotrice, Spasme Cérébro- Vasculaire** (y compris Syndrome de Vasospasme Cérébral réversible et syndrome de Call-Fleming). **Affections oculaires.** Fréquent : Troubles visuels. Peu fréquent : Mydriase * Rare : Glaucome, trouble de la sécrétion lacrymale, scotome, diplopie, photophobie, hyphème. Fréquence indéterminée : Troubles de la vision, pupilles inégales. **Affections de l'oreille et du labyrinthe.** Fréquent : Acouphènes * Peu fréquent : Douleur auriculaire. **Affections cardiaques.** Fréquent : Palpitations* Peu fréquent : Tachycardie. Rare : Infarctus du myocarde, bradycardie, troubles cardiaques. Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QTc, Torsades de Pointes. **Affections vasculaires.** Fréquent : Bouffées de chaleur * Peu fréquent : Hypertension *, bouffées vasomotrices. Rare : Ischémie périphérique, hématurie. Fréquence indéterminée : Saignements anormaux (notamment saignement gastro-intestinal). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Fréquent : Bâillement * Peu fréquent : Broncho-spasme *, dyspnée, épistaxis. Rare : Laryngospasme, hyperventilation, hypoventilation, stridor, dysphonie, hoquet. Fréquence indéterminée : Maladie pulmonaire interstitielle. **Affections gastro-intestinales.** Très fréquent : Diarrhée (18 %), nausées (24 %), sécheresse buccale (14 %). Fréquent : Douleur abdominale *, vomissements *, constipation * dyspepsie, flatulences. Peu fréquent : Œsophagite, dysphagie, hémorragies, hypersécrétion salivaire, pathologie de la langue, éructations. Rare : Mélna, rectorragie, stomatite, ulcérations de la langue, pathologie des dents, glossite, ulcérations buccales. Fréquence indéterminée : Pancréatite. **Affections hépatobiliaires.** Rare : Anomalies de la fonction hépatique. Fréquence indéterminée : Effets hépatiques sévères (notamment hépatite, ictère et insuffisance hépatique). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Fréquent : Eruption cutanée*, Hyperhidrose. Peu fréquent : Œdème périorbitaire *, œdème du visage, purpura *, alopecie *, sueurs froides, sécheresse de la peau, urticaire *, prurit. Rare : Dermate, dermatite bulleuse, éruption folliculaire, texture pileuse anormale, odeur cutanée anormale. Fréquence indéterminée : Rares notifications de réactions indésirables cutanées graves : par ex. le syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Angio-œdème, photosensibilité, réaction cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Fréquent : Arthralgie, myalgie. Peu fréquent : Arthrose, faiblesse musculaire, douleur dorsale, contractions musculaires. Rare : Pathologie osseuse. Fréquence indéterminée : Crampes musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires.** Peu fréquent : Myurie, rétention urinaire *, polyurie, pollakiurie, trouble de la miction, incontinence urinaire *. Rare : Oligurie, retard de la miction. **Affections des organes de reproduction et du sein **.** Très fréquent : Échec de l'éjaculation (14 %). Fréquent : Trouble de l'érection. Peu fréquent : Hémorragie vaginale, dysfonctionnement sexuel, dysfonctionnement sexuel féminin, irrégularités menstruelles. Rare : Ménorragie, vulvo-vaginite atrophique, balanoposthite, écoulement génital, priapisme *, galactorrhée *. Fréquence : indéterminée : Gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Très fréquent : Fatigue (10 %) *. Fréquent : Douleur thoracique *, malaise. Peu fréquent : Œdème périphérique, frissons, pyrexie *, asthénie *, soif. Rare : Hémie, diminution de la tolérance au médicament, trouble de la marche. **Investigations.** Peu fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase *, augmentation de l'aspartate aminotransférase *, diminution du poids *, augmentation du poids *. Rare : Anomalies du sperme, augmentation du cholestérol sanguin. Fréquence indéterminée : Anomalies des paramètres biologiques, altération de la fonction plaquettaire. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures.** Rare : Blessure. **Actes médicaux et chirurgicaux.** Rare : Procédure de vasodilatation. **Si des événements indésirables surviennent au cours d'une dépression, d'un TOC, d'un trouble panique, d'un ESPT ou d'un trouble d'anxiété sociale, le terme organique est reclassé par terme organique des études sur la dépression. † Un cas de néoplasie a été notifié chez un patient traité par la sertraline contre aucun cas dans le bras placebo. * Ces événements indésirables sont également survenus au cours de l'expérience post-commercialisation. ** Le dénominateur utilise le nombre de patients globalement pour un sexe : sertraline (1 118 hommes, 1 424 femmes) ; placebo (926 hommes, 1 219 femmes) Pour le TOC, études de 1 à 12 semaines à court terme uniquement. *** Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été notifiés au cours d'un traitement par la sertraline ou peu de temps après l'interruption du traitement. **Symptômes de sevrage observés lors de l'interruption du traitement par la sertraline.** L'interruption de la sertraline (en particulier lorsqu'elle est brutale) entraîne généralement des symptômes de sevrage. Des sensations vertigineuses, des troubles sensoriels (tels que paresthésies), des troubles du sommeil (tels que insomnie et rêves intenses), une agitation ou une anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements et des maux de tête sont parmi les symptômes les plus fréquemment notifiés. Généralement, ces événements sont de sévérité légère à modérée et sont spontanément résolus ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est par conséquent recommandé, lorsque le traitement par la sertraline n'est plus nécessaire, de procéder à une interruption progressive par une diminution graduelle de la posologie (voir rubriques 4.2). **Population âgée.** Les ISRS et les IRSN, y compris la sertraline, ont été associés à des cas d'hypotension cliniquement significative chez les patients âgés, qui peuvent être exposés à un risque plus important de chute éventuellement indésirable. **Population pédiatrique.** Chez plus de 600 patients pédiatriques traités par la sertraline, le profil général des effets indésirables a généralement été similaire à celui observé dans les études chez l'adulte. Les effets indésirables suivants ont été notifiés au cours des études contrôlées (n = 281 patients traités par la sertraline) : Très fréquent ($\geq 1/10$) : maux de tête (22 %), insomnie (21 %), diarrhée (11 %) et nausées (15 %). Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : douleur thoracique, maux, pyrexie, vomissements, anorexie, labilité émotionnelle, agressivité, agitation, nervosité, troubles de l'attention, sensations vertigineuses, hyperkinésie, migraine, somnolence, tremblements, troubles visuels, sécheresse buccale, dyspepsie, cauchemars, fatigue, incontinence urinaire, éruption cutanée, acné, épistaxis, flatulences. Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : allongement de l'intervalle QT sur l'EKG, tentative de suicide, convulsions, troubles extrapyramidaux, paresthésies, dépression, hallucinations, purpura, hyperventilation, anémie, trouble de la fonction hépatique, augmentation de l'alanine aminotransférase, cystite, herpes simplex, otite externe, douleurs auriculaires, douleurs oculaires, mydriase, malaise, hématurie, éruption cutanée pustuleuse, rhinite, blessure, diminution du poids, contractions musculaires, rêves anormaux, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, douleur thoracique, troubles mentuels, alopecie, dermatite, troubles cutanés, odeur cutanée anormale, urticaire, bruxisme, bouffées vasomotrices. Fréquence indéterminée : énurésie. **Effets de classe :** Les études épidémiologiques, réalisées principalement chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients recevant les ISRS et les antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque est inconnu. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostarion II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles (Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@ fagg.afmps.be). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Serlain 50 mg comprimés pelliculés : BE157324. Serlain 100 mg comprimés pelliculés : BE157351. Serlain 20 mg/ml solution à diluer pour solution buvable : BE226755. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION A :** Date de première autorisation : Serlain 50 mg comprimés pelliculés : 14/02/1992. Serlain 100 mg comprimés pelliculés : 14/02/1992. Serlain 20 mg/ml Solution à diluer pour solution buvable : 17/09/2001. Date de renouvellement de l'autorisation : N/A. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 10/2015. Sur prescription médicale.**

