



HAL
open science

Myalgies et statines : démêler le vrai du faux

Jacques Blacher, Eric Bruckert, Michel Farnier, Jean Ferrières, Patrick Henry,
Michel Krempf, Jean-Jacques Mourad

► To cite this version:

Jacques Blacher, Eric Bruckert, Michel Farnier, Jean Ferrières, Patrick Henry, et al.. Myalgies et statines : démêler le vrai du faux. La Presse Médicale, 2019, 10.1016/j.lpm.2019.07.034 . hal-02379542

HAL Id: hal-02379542

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02379542v1>

Submitted on 21 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Myalgies et statines : démêler le vrai du faux

Jacques BLACHER¹, Eric BRUCKERT², Michel FARNIER³, Jean FERRIERES⁴, Patrick
HENRY⁵, Michel KREMPF⁶, Jean-Jacques MOURAD⁷

1: Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôtel-Dieu ; AP-HP ; Université Paris-Descartes,
Paris.

2: Endocrinologie métabolisme et prévention cardiovasculaire ; Institut E3M et IHU
cardiométabolique (ICAN) Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris

3: Point Médical et Service de Cardiologie, CHU Dijon-Bourgogne, Dijon

4: Fédération de Cardiologie et INSERM UMR 1027 ; CHU de Toulouse ; 30159 Toulouse

5: Cardiologie – Pôle Urgences, Hôpital Lariboisière ; AP-HP ; Université Paris VII

6: Service Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU, Hôpital Laennec ; 44093 Nantes Cedex

7: Service de Médecine Interne, Hôpital Saint-Joseph, Paris

Correspondance à :

Pr. Jacques Blacher ; Unité Hypertension Artérielle, Prévention et Thérapeutique
Cardiovasculaires ; Centre de Diagnostic et de Thérapeutique; Hôtel-Dieu, Place du Parvis Notre
Dame, 75004 PARIS

Tel: 01 42 34 89 65 - Fax : 01 42 34 86 32 - Courriel: jacques.blacher@aphp.fr

Encadré

- Dans les essais thérapeutiques, l'incidence des effets adverses musculaires sous statine est faible, **exceptionnelle** pour certains auteurs, < 5% pour d'autres. Par contre, dans les études d'observation, cette incidence est beaucoup plus importante, pouvant aller jusqu'à 20% des patients.
- Ces effets adverses sont drogues-dépendants et doses-dépendants.
- Il est souvent complexe de faire la part des choses entre un réel effet adverse et un effet nocebo
- L'imputabilité est d'autant plus probable que les symptômes sont symétriques et qu'ils touchent les grosses masses musculaires dépendantes des grosses articulations, qu'elles surviennent dans le mois qui suit l'introduction de la statine et qu'elles disparaissent rapidement, en quelques semaines après l'interruption du traitement
- Il semble important de ne pas perdre de temps à tenter de convaincre le patient que les symptômes musculaires allégués n'ont aucun rapport avec le traitement par statine.
- Chez ces patients suspects d'une intolérance aux statines, l'impasse thérapeutique est rare et il y a nécessité de tenter des réductions posologiques, d'expérimenter différentes statines voire de proposer d'autres hypocholestérolémiants.

Key points

- In therapeutic trials, the incidence of adverse muscle effects under statin is low, exceptional for some authors, < 5% for others. In observational studies, however, this incidence is much higher, up to 20% of patients.
- These adverse effects are drug-dependent and dose-dependent.
- It is often complex to distinguish between a real adverse effect and a nocebo effect
- Causality is more likely if the symptoms are symmetrical and affect the large muscle masses dependent on the large joints, occur within one month of the introduction of the statin and disappear quickly, within a few weeks after discontinuation of treatment
- It seems important not to waste time trying to convince the patient that the alleged muscle symptoms are unrelated to statin therapy.
- In these patients with suspected statin intolerance, therapeutic impasse is rare and there is a need to attempt dosage reductions, experiment different statins or even prescribe other cholesterol-lowering agents.

Introduction

Toute substance pharmacologiquement active peut provoquer des effets indésirables, indépendamment de son efficacité clinique. Depuis la commercialisation de la simvastatine en 1988, la classe thérapeutique des statines a révolutionné la prise en charge de l'hypercholestérolémie et plus globalement du risque cardiovasculaire. Pour autant, et plus de 30 ans, après, cette classe thérapeutique continue de nourrir des craintes et des suspicions récurrentes sur son innocuité et par conséquent sur son utilité. Ces controverses ont largement dépassé le cadre restreint des scientifiques et ont diffusé dans le grand public entraînant parfois des comportements de défiance et d'inobservance thérapeutique. Bien souvent, les médecins sont démunis face aux perceptions négatives des patients. L'objectif de ce travail est de proposer un algorithme de raisonnement face à une suspicion d'intolérance aux statines.

L'imputabilité de l'effet indésirable

En thérapeutique pharmacologique, lorsqu'un patient présente un effet adverse potentiel à un médicament, le questionnement quant à l'imputabilité comprend différentes étapes. Il comporte trois critères chronologiques et quatre critères sémiologiques (1, 2).

Les critères chronologiques sont :

- le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse,
- l'évolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament,
- la survenue de l'évènement indésirable à la réintroduction du médicament, le cas échéant.

Les quatre critères sémiologiques sont :

- un critère pharmacodynamique faisant intervenir un mécanisme d'action potentielle,
- l'existence de facteurs favorisants,
- l'existence de diagnostics différentiels possibles,
- Des examens complémentaires de laboratoire tendant à prouver la cause médicamenteuse.

L'imputabilité intrinsèque, utilisant ces différents critères va de l'incompatible jusqu'au très vraisemblable.

Concernant les myalgies rapportées par les patients prenant un traitement par statine, il y a d'autres acteurs qu'il importe de prendre en considération dans la gestion de ces effets adverses.

Ces deux principaux acteurs sont :

- l'information qui s'impose au patient, notamment par le biais des canaux d'informations non spécialisés ou par le biais des « à priori » et des « on-dit » d'autres patients, ainsi que,
- l'information glanée par le patient sur internet où l'on arrive très rapidement sur des sites d'information diffusants des théories de type complotiste sur les statines en tapant les mots clés myalgies et statines.

En 2019, un médecin se doit d'utiliser à la fois les critères scientifiques d'imputabilité sans omettre de prendre en considération les informations « grand public » accessibles à tout patient légitimement inquiet pour sa santé. .

Les effets musculaires sont de gravité variable

Les tableaux cliniques comprennent (i) des myalgies (crampes, raideurs musculaires) avec ou sans altération significative de la qualité de vie ; (ii) une myosite générant une

symptomatologie plus invalidante liée à une inflammation et une nécrose musculaire ; (iii) une rhabdomyolyse qui constitue le tableau le plus sévère avec un risque d'insuffisance rénale. La cérvastatine a été retirée du marché en 2001 raison d'une fréquence plus élevée de rhabdomyolyse observée avec des faibles doses ou liée à une interaction pharmacocinétique avec le gemfibrozil. Le dosage des enzymes musculaires, notamment les CPK, est le témoin de la sévérité du tableau musculaire (3). En cas de survenue de myalgies sous statine, les recommandations pour la pratique dépendent des différents tableaux clinico-biologiques. Au cours du traitement hypolipidémiant, il n'est pas nécessaire de surveiller le taux de créatine phosphokinase (CPK). En revanche, un dosage de CPK sera réalisé en cas de myalgies. En cas de taux de CPK supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale, il est recommandé d'arrêter l'agent hypolipidémiant et de reconstrôler le taux de CPK toutes les deux semaines. Si les valeurs de CPK demeurent élevées, il sera nécessaire de rechercher une autre cause de myopathie. Si, au cours d'un traitement hypolipidémiant, le taux de CPK est augmenté sans atteindre une valeur supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale, il est recommandé de poursuivre le traitement et de doser la CPK régulièrement (4). En cas de survenue de myalgies sans élévation des CPK chez un patient traité par statine, la première étape sera de juger de l'imputabilité (cf. infra).

Quelle est l'incidence des effets adverses musculaires sous statines ?

Cette question d'apparence simple s'avère finalement très complexe pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il y a dans les essais thérapeutiques randomisés en double aveugle, statine versus placebo, une proportion d'effets adverses musculaires qui est loin d'être négligeable dans le groupe placebo (5). Il va donc être important de pouvoir prendre en considération cet effet

nocebo dans la gestion des effets musculaires chez les patients sous statines. En dehors des douleurs musculaires, certains patients rapportent des faiblesses musculaires, voire même une véritable impotence. Les autres effets adverses rapportés sous statine comportent des éléments subjectifs et objectifs, par exemple des symptômes digestifs non spécifiques pour les éléments subjectifs, et une augmentation de la survenue d'un diabète ou encore une augmentation des enzymes hépatiques pour les éléments objectifs. Au total, dans les essais randomisés contre placebo, ces effets adverses tout confondus ont une incidence de l'ordre de 5 à 10% (mais dans beaucoup d'essais, les patients intolérants ne sont pas inclus) (5). Néanmoins, certains auteurs analysent ces effets adverses comme exceptionnels (6). Il est aussi important de noter que les effets musculaires dans les différents essais thérapeutiques sont d'incidence globalement hétérogène ; ces effets adverses sont probablement drogues-dépendants et doses-dépendants. Plusieurs études ont bien montré qu'il y avait des incidences différentes avec différentes statines (7). Par ailleurs, les grands essais randomisés recueillent les symptômes rapportés par les patients avec des définitions variables de l'effet musculaire et donc une sous-estimation possible. L'étude en double aveugle portant sur 400 patients qui a systématiquement évalué par questionnaire la tolérance musculaire, montre qu'environ 5% des patients ont eu un effet sous placebo et environ 10% sous 80 mg d'atorvastatine (3).

Dans les études observationnelles, l'incidence des effets adverses musculaires est beaucoup plus importante, pouvant aller jusqu'à 20% des patients (5). Beaucoup de cliniciens rapportent dans leur expérience une incidence d'effets musculaires encore supérieure à ce qui est rapporté dans les essais thérapeutiques, dans les études d'observation ou dans les mentions légales des différentes statines. Cet élément s'explique probablement de plusieurs façons. Tout d'abord bien entendu, l'évolution dans le temps de l'effet nocebo avec, depuis plusieurs années, une

méfiance grandissante concernant la classe des statines, alimentée par quelques théories de type complotiste. Cet effet nocebo est probablement aussi fortement alimenté par les médias dans leur ensemble qui répètent à l'envi les mêmes contre-vérités. Enfin, la médecine préventive est une médecine où, par définition, les cliniciens ne voient pas les bénéfices de leurs stratégies thérapeutiques ; ils ne voient que les échecs et les effets adverses de leurs thérapeutiques - ces effets adverses restent donc plus fortement imprimés dans leurs mémoires.

Les symptômes musculaires rapportés par le patient sont-ils imputables à sa statine ?

Il y a aujourd'hui dans la littérature un score d'imputabilité qui fait référence (Tableau). Ce score reprend à la fois les éléments sémiologiques et les éléments chronologiques. En bref, l'imputabilité est d'autant plus probable que les symptômes sont symétriques et qu'ils touchent les grosses masses musculaires dépendantes des grosses articulations, qu'elles surviennent dans le mois qui suit l'introduction de la statine et qu'elles disparaissent rapidement, en quelques semaines après l'interruption du traitement (8). **Mais le délai peut être beaucoup plus retardé et la guérison beaucoup plus longue. En cas d'intolérance vraie, la réintroduction d'une statine peut induire très rapidement la réapparition des symptômes.**

Une étude de validation de ce score a été réalisée dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle versus placebo avec *cross-over*. Le *wash-out* était de 4 semaines, permettant de considérer que la survenue d'un symptôme sur chacune des deux périodes de 8 semaines pouvait être attribuable au traitement prescrit dans cette période (Simvastatine ou placebo). Il a été intéressant de noter qu'une proportion importante de patient a présenté des effets adverses dans la période de traitement par statine mais aussi pendant les deux périodes de traitement et certains ont présenté des symptômes musculaires exclusivement pendant la période

placebo. Cet article confirme l'effet nocebo tout à fait indiscutable de cette classe thérapeutique (9).

Faut-il tenter de réintroduire une statine chez un patient s'étant plaint de douleurs musculaires ?

Plusieurs essais thérapeutiques se sont intéressés spécifiquement à la population de patients ayant des antécédents d'effets musculaires sous statine. Ces essais ont expérimenté les effets adverses potentiels d'un nouveau traitement par statine et d'autres traitements hypocholestérolémiants, notamment l'Ezetimibe et les anti-PCSK9. Il est intéressant de noter que dans cette population, il y a de nombreux patients qui se plaignent d'effets musculaires sous traitement hypocholestérolémiant mais que cette proportion semble moins forte dans les traitements alternatifs que lors des traitements par statine. Notons aussi que la majorité des patients ne présente pas d'effet musculaire récidivant, notamment sous un autre traitement par statine (10, 11).

Ces études sont clairement en faveur de la nécessité d'expérimenter différentes molécules et différents dosages lorsqu'il y a des effets adverses, surtout lorsque les critères d'imputabilité sont relativement faibles.

Le patient a toujours raison !

Il semble important de ne pas perdre de temps à tenter de convaincre le patient que les symptômes musculaires allégués n'ont aucun rapport avec le traitement par statine. La plupart des

malades ne sont pas des simulateurs, ils ressentent les symptômes et s'ils estiment responsables les médicaments, il est illusoire de tenter de les convaincre du contraire.

Chez ces patients suspects d'une intolérance aux statines, l'impasse thérapeutique est rare et il y a nécessité de tenter des réductions posologiques, d'expérimenter différentes statines voire de proposer d'autres hypocholestérolémiants. L'expérience de la Cleveland Clinic dans ce domaine est particulièrement intéressante (5) : Parmi les 1605 patients adressés pour une intolérance présumée aux statines, une très large majorité (72.5%) a été capable de tolérer une prescription de statines (quotidienne ou non) à long terme. De façon intéressante et très logiquement, les prises discontinues de statines étaient un peu moins efficaces que les prises quotidiennes mais étaient associées à des baisses significatives du LDL par rapport à celles observées chez les patients pour qui les statines avaient été définitivement interrompues (Figure). La prescription de très faibles doses de statine seulement quelques jours par semaine (en utilisant de préférence les statines à demi-vie longue : Atorvastatine et Rosuvastatine notamment) peut s'avérer logique et pertinente et servir d'une base à une titration progressive allant de pair avec la reconstruction d'une alliance thérapeutique avec le patient. Parfois après quelques temps, **il est possible** augmenter la posologie ou la fréquence de prise des médicaments sans induire d'effets musculaires trop invalidants.

Il est clair qu'il faut, de façon individuelle, mesurer le rapport bénéfice/risque. Le bénéfice attendu est bien entendu différent d'un patient à l'autre, en fonction en grande partie de son niveau de risque et de son niveau de LDL cholestérol initial. Si l'on veut espérer une bonne observance, la juste considération de ces effets adverses apparaît tout à fait incontournable, même si elle s'éloigne de la pratique médicale paternaliste "historique".

Conclusion

En cas de survenue de myalgies chez un patient traité par statine, la première étape sera de juger de l'imputabilité ; on pourra pour cela s'aider du score diagnostique de Rosenson. Néanmoins, même en cas d'imputabilité faible, il faudra, le plus souvent, modifier la stratégie thérapeutique. La médiatisation ainsi que la "complotisation" de ce sujet font que cet effet nocebo est beaucoup plus fréquemment rencontré en pratique clinique quotidienne que ne le voudrait la fréquence retrouvée dans les essais thérapeutiques *versus* placebo, ou même dans les études d'observation. Un dernier point rend ce sujet plus complexe encore : il s'agit de la remise en question très médiatisée des effets bénéfiques de cette classe thérapeutique, et même du caractère athérogène du cholestérol. Ces différents éléments expliquent la faible fréquence de prescription des statines en France, ainsi que la faible observance en cas de prescription (12). Finalement, ces myalgies ne représentent qu'un des éléments visibles d'un iceberg qui nécessite, dans le cadre du colloque singulier, d'expliquer et de réexpliquer le bien-fondé de l'approche scientifique. Enfin, les pouvoirs publics ont pris la mesure du problème concernant les théories complotistes sur les vaccins en légiférant, rendant plusieurs vaccins obligatoires ; ne devraient-ils pas intervenir aussi sur ce dossier ?

Liens d'intérêt:

Déclaration de liens d'intérêt de Jacques BLACHER :

Jacques Blacher déclare avoir des liens d'intérêts avec Abbott, Amgen, Astellas, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bouchara-Recordati, Daiichi Sankyo, El Kendi, Ferring, Gilead, Icomed, Medexact, Medtronic, Merck Serono, Novartis, Novo Nordisk, Quantum Genomics, Sanofi Aventis, Saint Jude, Servier, Teriak, pour des interventions ponctuelles (essais cliniques,

travaux scientifiques, comités scientifiques, rapports d'expertise, conférences, colloques, actions de formation, participation à divers symposia et congrès, avec éventuelle prise en charge financière des déplacements/inscriptions/hébergements, activité de conseil, rédaction de brochures...), avec, le cas échéant, facturation d'honoraires. Il déclare ne pas avoir de participation financière dans le capital d'une entreprise liée aux médicaments.

Déclaration de liens d'intérêt de Eric BRUCKERT:

Eric Bruckert déclare avoir mené des travaux de recherche ou participé à des activités de conseils avec les laboratoires MSD, Amgen, Aegerion, Sanofi-Aventis-Regeneron, Danone, Unilever, Genefit, Akcea, Chiesi-Unicure, Meda et Servier

Déclaration de liens d'intérêt de Michel FARNIER:

Michel Farnier déclare avoir reçu des honoraires en tant qu'investigateur, expert scientifique et/ou conférencier de la part des firmes suivantes : Abbott, Akcea/Ionis, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Daïchi-Sankyo, Eli Lilly, Kowa, Merck and Co, Mylan, Pfizer, Sanofi/Regeneron et Servier

Déclaration de liens d'intérêt de Jean FERRIERES:

Jean Ferrières déclare avoir des liens d'intérêt avec les laboratoires Amgen, Akcea, MSD, Sanofi, Servier

Déclaration de liens d'intérêt de Patrick HENRY:

Patrick HENRY déclare avoir mené des travaux de recherche ou participé à des activités de conseils avec les laboratoires Astra-Zeneca, Amgen, MSD, Sanofi-Aventis-Regeneron, Servier.

Déclaration de liens d'intérêt de Michel KREMPF:

Michel Krempf déclare avoir des liens d'intérêt avec les laboratoires Amgen, Abbott, Boeringher-Ingelheim, Astra Zéneca, MSD, Novartis, Sanofi, Servier

Déclaration de liens d'intérêt de Jean-Jacques MOURAD:

Jean-Jacques MOURAD déclare avoir reçu des honoraires pour consultance et conférences de la part de Servier, Mylan et Amgen.

Références

1. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Method for determination of undesirable effects of drugs. *Thérapie*. 1978;33:373–81.
2. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie*. 1985;40:111–8.
3. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127:96-103.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozogl L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058.
5. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, Cho L. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. 2013;166:597-603.
6. Peto R, Collins R. Trust the Blinded Randomized Evidence That Statin Therapy Rarely Causes Symptomatic Side Effects. *Circulation*. 2018 ;138:1499-1501.

7. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19:403-14.
8. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, Taylor B, Khan I, Manvelian G, White M, Jacobson TA. The Statin Myalgia Clinical Index (SMCI): Revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:179-86.
9. Taylor BA, Sanchez RJ, Jacobson TA, Chibedi-de-Roche D, Mandevian G, Baccara-Dinet MT, Khan I, Rosenson S. Application of the Statin-Associated Muscle Symptoms-Clinical Index to a Randomized Trial on Statin Myopathy. *JACC.* 2017;70:1680-1.
10. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol.* 2015;9:758-69.
11. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceška R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA ; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315:1580-90.
12. Lecoffre C, Perrine AL, Blacher J, Olié V. Cholestérol LDL chez les adultes en France métropolitaine : concentration moyenne, connaissance et traitement en 2015, évolutions depuis 2006. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;(37):710-8.

Tableau : Score diagnostique des effets musculaires (réf 8)

Symptômes cliniques	Points
Localisation	
Atteinte symétrique des fléchisseurs de hanche/cuisse	3
Atteinte symétrique des mollets	2
Atteinte symétrique des épaules	2
Non spécifique, asymétrique, intermittent	1
Délai de survenue des symptômes après initiation du traitement par statine:	
Symptômes avant 4 semaines	3
Symptômes dans les 4-12 semaines	2
Symptômes après 12 semaines	1
Après l'interruption	
Amélioration dans les 2 semaines	2
Amélioration en 2 à 4 semaines	1
Pas d'amélioration dans les 4 semaines	0
Après la réintroduction	
Réapparition des symptômes dans les 4 semaines	3
Réapparition des symptômes en 4-12 semaines	1
Diagnostic d'effets musculaires attribuables aux statines	
Probable	9-11
Possible	7-8
Peu vraisemblable	<7

Figure : Relation entre modalités de prescription et baisse du LDL cholestérol (réf 5)

Baisse de LDL observée chez des patients intolérants aux statines en fonction de la proposition thérapeutique effective au décours de la consultation spécialisée (D'après ref4)

