

MEDI-SPHERE

L'HEBDO DU GÉNÉRALISTE

PRÉVENTION
Infections au HPV
en 2017

ACTUALITÉS
SOCIO-PROFESSIONNELLES
Réintégration:
un formulaire électronique
pour les MG

GASTRO NEWS
Le point sur 40 ans de
transplantation hépatique



www.medi-sphere.be

focus
cogniton®
TECHNIQUE RÉVOLUTIONNAIRE
À BASE DE PHYTOSOMES :
ABSORPTION x 3.5
FORMULE AMÉLIORÉE :
SOUTIEN LA MÉMOIRE
ET LA CONCENTRATION
2016/32 - COGN - PUBL. MADE 10/16

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Clopidogrel Mylan 75 mg, comprimé pelliculé **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de clopidogrel (sous forme de chlorhydrate). **Excipient à effet notable** : Chaque comprimé pelliculé contient 13 mg d'huile de ricin hydrogénée. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés de couleur rose, ronds et biconvexes. **DONNÉES CLINIQUES** Indications thérapeutiques: **Prévention des événements athérothrombotiques.** Le clopidogrel est indiqué: •Chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie. •Chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu: - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS). - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique. **Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire.** Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie** •Chez l'adulte et chez le sujet âgé: 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne. •Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu: - Syndrome coronaire

aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q): le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg et doit ensuite être poursuivi par une prise quotidienne de 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg (en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg). Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose d'AAS de 100 mg/j. La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois. - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST: le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge de 300 mg, associé ou non à un traitement thrombolytique, et poursuivi par une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg en association à l'AAS. Chez les patients de plus de 75 ans le traitement par clopidogrel doit être initié sans dose de charge. L'association médicamenteuse doit être débutée le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivie pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte. Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le clopidogrel doit être administré en une prise quotidienne de 75 mg. L'AAS (75 à 100 mg par jour) doit être administré en association avec le clopidogrel, dès l'initiation du traitement. En cas d'oubli d'une prise: - si le patient s'en aperçoit moins de 12 heures après l'horaire prévu de la prise: le patient doit prendre cette dose immédiatement puis prendre la dose suivante à l'horaire habituel. - si le patient s'en aperçoit plus de 12 heures après l'horaire prévu: le patient doit prendre la dose suivante à l'horaire habituel, sans doubler la dose. •Population pédiatrique - Le clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problèmes d'efficacité. •Chez l'insuffisant rénal. L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale. •Chez l'insuffisant hépatique. L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. **Mode d'administration** Voie orale. Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas. **Contre-indications.** •Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. •Insuffisance hépatique sévère. •Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne. **Effets indésirables - Résumé du profil de tolérance.** La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 44 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 12 000 ont été traités pendant un an ou plus. Dans le cadre de l'étude CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est montré globalement comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours des études CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT et ACTIVE-A sont présentés ci après. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés. Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement. **Dans CAPRIE:** chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale de saignements a été de 9,3%. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS. **Dans CURE:** il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel + AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie. Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6% pour le groupe clopidogrel + AAS et de 6,3% pour le groupe placebo + AAS. **Dans CLARITY:** une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS vs le groupe placebo + AAS. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les 2 groupes. Ceci était homogène dans les sous-groupes de Copyright 2017 Mylan Inc. - INFO-PUB-2017-017 - Date of creation/review 04/2017

patients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine. **Dans COMMIT:** le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes. **Dans ACTIVE-A,** le taux de saignements majeurs a été supérieur dans le groupe clopidogrel + AAS par rapport au groupe placebo + AAS (6,7% versus 4,3%). Les saignements majeurs étaient essentiellement d'origine extracrânienne dans les 2 groupes (5,3% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 3,5% dans le groupe placebo + AAS), principalement d'origine gastro-intestinale (3,5% vs 1,8%). Il y a eu plus de saignements intracrâniens dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe placebo + AAS (respectivement 1,4% versus 0,8%). Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes, ni sur les hémorragies à issue fatale (1,1% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 0,7% dans le groupe placebo + AAS), ni sur les AVC hémorragiques (respectivement 0,8% versus 0,6%). Les effets indésirables survenus soit pendant les études cliniques, soit spontanément rapportés, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Leur fréquence est définie en utilisant la convention suivante: fréquent (≥1/100 à <1/10); peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100); rare (≥1/10 000 à <1/1 000); très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés

Clopidogrel Mylan est disponible en :	Prix public	Ticket modérateur	
		Omnio	Autre
75 mg x 30 cpr	€8,10	€0,75	€1,26
75 mg x 90 cpr	€15,41	€2,26	€3,77

suivant un ordre décroissant de gravité. **Système classe-organe** **Affections hématologiques et du système lymphatique:** *Peu fréquent:* Thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie. *Rare:* Neutropénie, y compris neutropénie sévère. *Très rare, fréquence indéterminée:* Purpura thrombopénique thrombotique (PTT), aplasie médullaire, pancytopenie, agranulocytose, thrombocytopénie sévère, hémophilie A acquise, granulocytopenie, anémie. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** *Très rare, fréquence indéterminée:* Maladie sérique, réactions anaphylactoides, réactions allergiques croisées entre thiénoopyridines (telles que ticlopidine, prasugrel). **Affections psychiatriques:** *Très rare, fréquence indéterminée:* Hallucinations, confusion. **Affections du système nerveux:** *Peu fréquent:* Hémorragie intracrânienne (quelques cas dont l'issue a été fatale ont été rapportés), céphalée, paresthésie, étourdissement. *Très rare, fréquence indéterminée:* Troubles du goût. **Affections oculaires:** *Peu fréquent:* Saignement oculaire (conjonctival, intra-oculaire, rétinien). **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** *Rare:* Vertige. **Affections vasculaires:** *Fréquent:* Hématome. *Très rare, fréquence indéterminée:* Hémorragie grave, hémorragie d'une plaie opératoire, vascularite, hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** *Fréquent:* Epistaxis. *Très rare, fréquence indéterminée:* Saignement des voies respiratoires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire), bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pneumopathie à éosinophiles. **Affections gastrointestinales:** *Fréquent:* Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie. *Peu fréquent:* Ulcère gastrique et ulcère duodénal, gastrite, vomissement, nausée, constipation, flatulence. *Rare:* Hémorragie rétro-péritonéale. *Très rare, fréquence indéterminée:* Hémorragie gastro-intestinale et rétro-péritonéale à issue fatale, pancréatite, colite (dont colite ulcéreuse et colite lymphocytaire), stomatite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** *Fréquent:* Contusion. *Peu fréquent:* Rash, prurit, saignement cutané (purpura). *Très rare, fréquence indéterminée:* Eruption bulleuse (syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe), pustulose exanthématique aiguë gé-

Générique de Plavix®

Clopidogrel Mylan

Disponible en 75 mg x 30 et x 90 comprimés pelliculés

Clopidogrel Mylan, le premier clopidogrel remboursé en **B**

- ✓ POUR TOUTES LES INDICATIONS
- ✓ SANS CONTRAINTES ADMINISTRATIVES
- ✓ UN IMPACT POSITIF** POUR VOS PATIENTS ET LA SÉCURITÉ SOCIALE

MAINTENANT
VOUS SAVEZ QUEL
CLOPIDOGREL
PRESCRIRE



** prix au 01/05/2017, www.inami.be

néralisée (PEAG), angioedème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques), rash érythémateux, exfoliation cutanée, urticaire, eczéma, lichen plan. **Affections des organes de reproduction et du sein:** *Rare:* Gynécomastie. **Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses:** *Très rare, fréquence indéterminée:* Saignement musculoarticulaire (hémarthrose), arthrite, arthralgie, myalgie. **Affections du rein et des voies urinaires:** *Peu fréquent:* Hématurie. *Très rare, fréquence indéterminée:* Glomérulonéphrite, élévation de la créatinémie. **Troubles généraux et anomalies liées à l'administration:** *Fréquent:* Saignement au point d'injection. *Très rare, fréquence indéterminée:* Fièvre. **Investigations (examens biologiques):** *Peu fréquent:* Allongement du temps de saignement, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre des plaquettes. **Information relative au clopidogrel, avec fréquence "indéterminée".** **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40 / 40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Mylan S.A.S., 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, France. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/09/559/001-016. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 12/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.



QUI PRENDRA LE DESSUS...?

EBM*(EVIDENCE-BASED MEDICINE)***OU****IBM***(INTELLIGENCE-BASED MEDICINE)***?**

La référence en matière «d'évidence» en soins de santé est constituée par les conclusions issues d'études randomisées. On parle d'ailleurs volontiers en routine clinique d'une prise en charge médicale basée sur l'évidence (*Evidence-Based Medicine* – EBM). Toutefois, l'application *larga manu* – sans discernement – des concepts thérapeutiques «standard» issus de ces essais randomisés publiés dans des journaux internationaux à comité éditorial est hautement critiquable.

En effet, la majorité de ces essais cliniques randomisés sont conduits sur des cohortes de patients sélectionnés et aux caractéristiques «uniformes» correspondant aux critères stricts d'inclusion, ne reflétant en rien le paysage «mosaïque» d'une population tout-venant. Cette médecine de «cohorte spécifique» ne peut donc être appliquée sans esprit critique ni sans réserve à un patient lambda, a fortiori si ce dernier – compte tenu de ses caractéristiques propres – n'a pas été invité à participer à ladite étude. Par ailleurs, il est tout aussi interpellant de lire que si l'on fait effectuer une ré-analyse des données brutes de certains de ces essais cliniques publiés, les conclusions tirées par des chercheurs indépendants ne sont pas forcément concordantes, voire à l'opposé de celles publiées par les investigateurs principaux de l'essai clinique (1, 2).

Si l'on tient compte de l'énorme variabilité individuelle, nous ne devrions pas être étonnés de constater que, parmi les 10 médicaments les plus utilisés aux Etats-Unis (les blockbusters de l'industrie pharmaceutique), la majorité d'entre eux sont totalement inutiles, voire carrément dangereux pour la plupart des patients à qui ils ont été prescrits (2). Ne serait-il pas temps d'envisager une approche personnalisée (3)? Ceci d'autant plus

que ce manque d'efficacité thérapeutique observé et rapporté en routine clinique pour la majorité des patients se traduit, bien entendu, par des coûts de santé publique exorbitants et sans cesse croissants.

Si nous exprimons le souhait de réellement personnaliser la prise en charge thérapeutique, il nous faudra tenir compte de beaucoup plus de paramètres que ceux que nous manipulons dans notre routine clinique aujourd'hui. Dès le moment où des technologies se miniaturisent et s'automatisent à tel point qu'elles deviennent indépendantes d'une quelconque expertise humaine et qu'elles sont peu onéreuses à reproduire, dès le moment où nous passerons de la mesure ponctuelle à une mesure en continu 24/24 (heures) et 7/7 (jours), dès le moment où nous aurons accès à une multitude de paramètres, et ce de façon synchrone, nous rentrerons de plain-pied dans l'ère des «*big data*».

Et quand on évoque la notion de «*big data*», on a tendance aujourd'hui à réfléchir en termes de génomique. Mais le «*big data*» englobe potentiellement beaucoup plus de données, qui proviennent des dossiers médicaux informatisés, de l'imagerie médicale, des laboratoires, de l'anatomopathologie, des registres, de la littérature médicale (qui croît à raison de 4.000 publications scientifiques par jour), des objets connectés et de l'analyse de la cascade des «*omics*» (génomique - transcriptome - protéome - métabolome), sans oublier le microbiome intestinal ainsi que «*l'habitome*». Ce dernier – qui, je l'admets, est un néologisme – tient compte du fait que le phénotype dépend bien entendu du génome mais également de l'influence de l'environnement. Cette approche holistique de l'individu ouvre de nouvelles opportunités d'approche personnalisée.

En 2020, le médecin aura à sa disposition 200 fois plus de données qu'aujourd'hui. Peut-on dès lors encore raisonnablement imaginer, ne serait-ce qu'un seul instant, que devant une telle montagne de données, nous serons à même d'incorporer chacune de ces milliers de variables (qu'elles soient ponctuelles ou en continu) dans un algorithme qui nous permettra de définir le traitement le plus adéquat pour un diagnostic précis? Je fais partie de ceux qui pensent que c'est une question de pure rhétorique.

Notre seul salut devant un problème aussi complexe sera d'embrasser au plus vite les progrès en matière d'intelligence artificielle. Nous passerons dès lors de l'EBM à l'IBM (*Intelligence-Based Medicine*; à ne pas confondre avec la société IBM, qui investit largement le monde de l'oncologie clinique avec le développement de «*Watson for Oncology*») (4).

Pr Philippe A. Coucke

Chef du Service de Radiothérapie/Département de Physique médicale, CHU de Liège
Professeur à la Faculté de Médecine, ULg

Références

1. Ebrahim S, Sohani Z, Montoya L, et al. Reanalysis of randomized clinical trial data. *JAMA* 2014;312(10):1024-32.
2. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PloS Med* 2005;2(8):e124.
3. Schork NJ. Time for one-person trial. *Nature* 2015;520:609-11.
4. Mulcahy N. IBM's Watson for Oncology in first community hospital. *Medscape* Feb 02, 2017.

NEW

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

NEW

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL[®]

perindopril arginine



CONFORT INTESTINAL¹

Lactobacillus rhamnosus GG²

• 16 milliards^{3,4}

*Saccharomyces boulardii*²

• 12 milliards⁴

Prébiotiques

• 400 mg⁴



Formats : 10 & 20 gélules

ProLardii[®]

GR Caps



**Le synbiotique⁵ optimal
pour la flore intestinale**

^①Grâce à la présence d'Inula helenium, une plante qui contribue au confort intestinal.

^②World Gastroenterology Organisation, Global guidelines, Probiotiques et Prébiotiques, février 2017.

^③16 milliards de bactéries lactiques : 4 milliards par souche (L. rhamnosus GG, L. casei 5773, L. acidophilus LA3, B. lactis B94)

^④Par 2 gélules/jour. ^⑤Synbiotiques : Produits qui contiennent à la fois des probiotiques et des prébiotiques⁽²⁾

Information destinée aux professionnels de santé.

3

ÉDITO

**Qui prendra le dessus:
EBM ou IBM?**

Pr Philippe A. Coucke (CHU de Liège)



8

ACTUALITÉS SOCIO-PROFESSIONNELLES

**Aînés dépendants:
la Wallonie veut voir loin**

Johanne Mathy

10

Réintégration

Un formulaire électronique pour les MG

Johanne Mathy

14

ACTUALITÉS MÉDICALES

**Fibromyalgie:
c'est dans la tête ou dans le cerveau?**

Dr Dominique-Jean Bouilliez

22

**Allergie à l'iode:
une base scientifique?**

Dr Vincent Hidalgo

24

PRÉVENTION

**Infections au HPV en 2017
(1^{ère} partie)**

Un entretien avec le Pr Willy Poppe (UZ Leuven)

DOSSIER DERMATOLOGIE

28

Les ongles en oncologie
Reconnaître et prendre en charge les lésions

Sur base d'un entretien avec le Pr Robert Baran (Cannes)

32

Urticaire chronique
Une affaire de mastocyte irritable

Dr Dominique-Jean Bouilliez



GASTRO NEWS

**LE POINT SUR 40 ANS
DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE**

Dossier composé suite au symposium d'adieu du Pr Lerut (Clin. Univ. St-Luc)

40

Partie I:
en cas d'obésité et de stéatose

44

Partie II:
hépatopathies alcooliques

51

CONSEIL JURIDIQUE
Victime de défaut de paiement?

Solange Tastenoye

53

œNO-SPHERE

57

AUTO-SPHERE



AÎNÉS DÉPENDANTS:

LA WALLONIE VEUT VOIR LOIN

Johanne Mathy

Dans le cadre du Plan Papy Boom approuvé fin mai par le gouvernement wallon, 187 millions vont être libérés qui, faisant sauter le verrou du moratoire, relèveront de quasi 700 unités le total de lits disponibles dans les MR(S) régionales. Ceci constitue la mesure la plus immédiate d'une réforme préparée par l'équipe de Maxime Prévot. Elle suppose une révision des normes dans l'hébergement des aînés et un nouveau mécanisme de financement des infrastructures à partir de 2019, qui lie l'octroi d'argent public à l'accessibilité tarifaire et à la qualité de l'encadrement des patients devenus résidents.

Il n'est pas rare qu'un MG soit aux premières loges d'une situation familiale tendue où le placement d'un parent âgé est envisagé, pas forcément de gaieté de cœur par ses proches, ni avec cette dose de planification qui aurait adouci le déracinement. Une hospitalisation non programmée, à la suite d'une chute par exemple, peut précipiter les choses. Au sortir de l'hôpital, le patient est orienté vers le home... pour peu que ce dernier ait de la place. Car on ne vous apprend rien en vous parlant du phénomène des listes d'attente, qui ne va pas en s'amenuisant.

Pour répondre au défi sociétal du vieillissement, le gouvernement wallon s'était déjà fixé une conduite quant

au maintien à domicile: le stimuler ouvertement via l'assurance autonomie, quand elle verra le jour. Fin mai, il a avalisé une note-cadre qui revisite cette fois le secteur résidentiel et fait donc figure de complément aux mesures échafaudées pour le domicile. *De facto*, cette réforme, baptisée Plan Papy Boom, lève le moratoire sur le développement de lits, en injectant de nouveaux moyens dans le secteur. A plus long terme (et là, la balle sera dans le camp des gouvernements suivants), elle prévoit un mode de financement revu des infrastructures qui présuppose que les gestionnaires de MR, MRS et autres structures d'hébergement qui sollicitent des subsides publics montrent patte blanche en matière de prix pratiqués et de qualité de l'accueil, et ne versent pas dans une démarche purement mercantile.

DES PRIX ALL IN

Bien sûr, un temps certain va s'écouler avant que les principes de cette révision multifacettes ne soient traduits en règles. Le nouveau mécanisme de financement n'est par exemple prévu que pour 2019. D'ici là, pour faire face aux besoins les plus urgents, Maxime Prévot annonce la libération de 187 millions pour donner satisfaction à tous les dossiers de subventionnement qui, acceptés, attendaient sur son bureau que les vannes publiques se rouvrent. Cette manne servira à créer, d'ici la fin de la législature, 677 places aux quatre coins de la Wallonie, essentiellement sous la forme de lits dormants activés («dormants» parce qu'ayant reçu un accord de principe mais jamais l'argent pour transformer l'essai) et de lits reconditionnés (par exemple, remis aux normes pour pouvoir être exploités).

En marge de cette bouffée d'oxygène à court terme, le ministre et son staff revoient les conditions d'octroi des deniers publics pour les infrastructures (construction, équipement et aménagement des abords). Pour y prétendre, dès 2019, les candidats devront répondre à des prérequis comme proposer des prix *all inclusive* (ce qui sonne le glas des suppléments divers et variés qui apparaissent actuellement sur la facture des résidents) en respectant des grilles tarifaires qui seront négociées. Ils devront garantir une prise en charge de qualité certifiée ou encore ne pas redistribuer de dividendes. Les groupes commerciaux sont de la sorte mis sur la touche mais, comme le nuance la cheffe de cabinet du ministre, le Dr Boucquiau, «*tous ne sont pas forcément en attente d'un coup de main pour les briques, il y a les frais de fonctionnement aussi*».

Second filtre à franchir: respecter des critères qui aurent de la qualité de l'accueil. Comme par exemple le taux d'encadrement, mais aussi la nature des emplois (les CDI devront l'emporter sur les intérimaires) ou encore, pour éviter l'effet ghetto (comprenez: des MRS de riches versus des MRS de pauvres), un seuil minimum de résidents bénéficiaires de l'APA. Tous ces critères seront soupesés, pondérés et donneront lieu à des interventions «prévisibles et transparentes», promet Maxime Prévot.

Le Plan Papy Boom s'accompagne d'une révision des normes sectorielles, qui va débiter par les aspects architecturaux.

Médecins coordinateurs: patience...

Cela fait des années que les médecins coordinateurs (MCC) francophones font valoir auprès de leurs interlocuteurs politiques respectifs et successifs une série d'attentes. Depuis toujours, ils exposent par exemple que leur travail au sein de la MR(S) mériterait un salaire s'approchant de ce qu'ils toucheraient en cabinet privé pour le même engagement-temps.

Or un arrêté paru en 2014, quand la matière relevait du Fédéral, a ajouté l'obligation d'une formation qualifiante pour accéder à la fonction et, surtout, a encore allongé leur liste de tâches sans modalités compensatoires. Moralité, les passionnés sont restés dans le bateau, les amateurs ont réfléchi à deux fois avant d'embarquer. Et aujourd'hui, il n'est pas rare d'entendre des directions de MRS se plaindre de ne pas trouver de MCC. Au point que des Fédérations professionnelles d'établissements résidentiels ont un moment émis l'hypothèse que le médecin coordinateur ne soit pas forcément un généraliste, de sorte à élargir le socle de recrutement.

En mai, lors du symposium annuel de leur association professionnelle, l'Aframeco, les MCC francophones ont regretté de ne plus avoir de nouvelles de la Région wallonne à propos de l'évolution de leur statut. D'après Anne Boucquiau, le sujet n'est pas oublié. Ce statut sera réexaminé dans le cadre de la révision de normes que suppose le Plan Papy Boom (lire ci-contre), même si c'est plutôt par l'angle architecture que le cabinet va commencer. Ce réexamen «*se fera en concertation avec eux*», assure la cheffe de cabinet de Maxime Prévot.

OUT-OF-THE-BOX THINKING

Le Plan Papy Boom s'accompagne d'une révision des normes sectorielles, qui va débiter par les aspects architecturaux. Le ministre estime qu'il faut réintroduire souplesse et bon sens, ne pas condamner un établissement existant à dépenser des millions en travaux pour gagner quelques centimètres carrés ou ne pas exiger trois salles de bains médicalisées quand il n'y a de toute façon pas le personnel nécessaire pour les utiliser toutes en même temps.

Enfin, la note-cadre veut promouvoir l'innovation sociale, en invitant à la créativité. Non, l'étape ultime, au grand âge, n'est pas le home. On peut imaginer des formules coopératives, intergénérationnelles, de l'habitat partagé, des «vacances médicalisées», des maisons de convalescence pour patients âgés... Quant aux acteurs, ils ne doivent pas rester cloisonnés. Dans le secteur, une ventilation entre pouvoirs organisateurs (privé commercial, privé associatif et public) veut que les opérateurs commerciaux ne puissent détenir plus de 50% des lits. Cette programmation est maintenue, mais les projets hybrides (découlant d'un partenariat entre deux secteurs, quelle que soit la combinaison) seront considérés comme hors quotas, promet le ministre. ■

TRAVAILLEURS EN INCAPACITÉ LONGUE DURÉE

UN «DOSSIER DE RÉINTÉGRATION» QUI SE REMPLIT À L'ÉCRAN

Johanne Mathy

D'ici une quinzaine de jours, si un patient en incapacité longue durée le souhaite, son MG pourra lancer un trajet de réintégration en usant de l'outil digital «dossier de réintégration», promet Maggie De Block. Celui-ci est disponible via eForms, gabarit universel donnant accès à des formulaires électroniques spécifiques pour véhiculer des données vers les administrations (entre autres) à partir (d'une bonne partie) des DMI. L'idée, sacrifiant au *Only Once*, est d'extraire et d'exporter des infos préexistantes dans le dossier patient, plutôt que de devoir les coucher sur papier ou les réencoder dans un autre environnement.

Outre le conseiller en prévention/médecin du travail et le médecin-conseil de la mutuelle, le MG est le troisième prestataire à pouvoir enclencher un trajet de réintégration, en concertation avec le patient concerné, pour peu que ce dernier présente des capacités résiduelles permettant d'espérer un retour au travail. Pour la ministre de la Santé, de par sa proximité avec sa patientèle, le MG est souvent le plus apte à déterminer si un travailleur en incapacité est en mesure de reprendre son activité moyennant une adaptation de ses conditions de travail. Sa cellule stratégique a, en concertation avec l'Inami et la plate-forme eHealth,

«finalisé un outil digital 'dossier de réintégration' pour les médecins généralistes. Il est disponible via eForms, un gabarit qui fait partie des logiciels courants des médecins généralistes».

A PARTIR DU DMI

eForms est un module mis au point par la firme flamande de conception de logiciels HealthConnect, qui peut être intégré dans les DMI des généralistes. Son principe général est le suivant: mettre à disposition du médecin-usager des formulaires standardisés, qui se remplissent en puisant dans les données présentes dans

Démarrer un trajet de réintégration, un piège... Vrai ou faux?

le dossier et peuvent être expédiés, par exemple, à une administration. Le système suppose un enregistrement soigneux des données dans le dossier patient: plus celui-ci est complet, au mieux s'exprime l'extraction automatique. Qu'entend le cabinet De Block par «logiciels courants»? Tous les logiciels labélisés ont-ils cette fonctionnalité? «C'est le cas des suites logicielles Barista, Daktari, Pri-care, CarreConnect, Medidoc, Le Généraliste, Medigest, Epicure, HealthOne, Omnipro, Medinet, Windoc», énumère l'équipe de la ministre. «Ce n'est pas le cas pour ProDoc» – du moins pas encore.

ALLÈGEMENT ADMINISTRATIF

Mais revenons-en au travailleur en congé de maladie longue durée. Lorsqu'un MG arrive à la conclusion, en accord avec ce dernier, qu'il est éligible pour un trajet de réintégration, le médecin ouvre le nouvel onglet dossier de réintégration dans eForms et lance un trajet. «L'outil identifie de manière précise les confrères qui s'occupent du patient, alors que par le passé, le MG devait les identifier lui-même», détaille-t-on chez Maggie De Block. «Le médecin généraliste peut immédiatement indiquer quelles possibilités il ou elle voit et quels facteurs il faut prendre en considération au sujet du patient. Il ou elle peut éventuellement faire une proposition. Le médecin peut aussi joindre quelques éléments médicaux confidentiels et verrouillés, qui ne peuvent être ouverts que par un collègue qui est également soumis à l'obligation du secret médical.» Le principe *Only Once*, qui limite ce que le MG doit encoder, est d'application dans le module eForms: quelques cases seront complétées automatiquement sur base du numéro d'identification de la sécurité sociale (NISS), comme l'information sur la mutualité et le service de prévention de l'entreprise du patient. «Le message sera crypté et sécurisé», poursuit le cabinet, «et ensuite envoyé par l'eHealthBox aux confrères concernés, au médecin-conseil et au médecin du travail autorisé.»

D'UNE LANGUE À L'AUTRE

Les lecteurs souhaitant plus d'infos sur eForms peuvent se rendre sur le site du développeur (www.e-forms.be), où sont inventoriés les formulaires disponibles. Les catalogues francophones et flamands possèdent quelques documents en commun – évaluation du handicap, Medex, imagerie médicale... – mais la collection flamande est visiblement plus étoffée, avec notamment des fiches de liaison avec les maisons de repos ou des formulaires préopératoires.

La FGTB a récemment déconseillé aux travailleurs malades d'enclencher de leur propre initiative un trajet de réintégration parce que, affirme-t-elle, s'ils sont déclarés en incapacité définitive, il peut y avoir rupture du contrat de travail sans indemnités pour force majeure médicale (Medi-Sphere n° 553). Chez Maggie De Block, on n'est pas au diapason avec cette assertion.

«Par le passé, il y avait effectivement des patients qui ne prenaient aucune initiative pour leur réinsertion parce qu'ils craignaient que cela ne débouche sur leur licenciement. Mais, désormais, nous avons changé les incitations. L'idée est que si un malade est motivé par une réintégration chez son employeur (sous une forme ou l'autre), il est en mesure d'encore effectuer certaines tâches ('capacités restantes'). Personne ne peut dire qu'il est en incapacité totale permanente. La résiliation du contrat pour force majeure médicale n'est pas possible», développe l'équipe de Maggie De Block. «Supposons qu'un employeur démarre un trajet avec de mauvaises intentions (se séparer du travailleur après 4 mois). Le travailleur est protégé [face à ce scénario]: d'une part, l'employeur doit pouvoir démontrer que des adaptations du poste ou de l'environnement de travail ne sont raisonnablement pas possibles. De l'autre, depuis le 1^{er} décembre 2016, la mutuelle doit vérifier [cette justification].»

Voilà un éclairage des nouvelles dispositions s'écartant de celui de la FGTB. Différents secrétariats sociaux et services RH indiquent sur leur site que, même si l'employeur peut à présent prendre l'initiative d'un trajet de réintégration, il n'est pas devenu plus simple – «comme on l'entend parfois» – de congédier un collaborateur malade. Ici et là, on prévient les directions: le médecin du travail ne conclura pas nécessairement à une inaptitude définitive sans possibilité de réintégration; la force majeure résultant de celle-ci comme cause de rupture du contrat n'est possible que lorsque le trajet de réintégration a pris fin, procédure de recours comprise; et l'employeur doit non pas déclarer mais prouver qu'il n'a pas d'autre travail à proposer au patient concerné. Securex, par exemple, sur ses pages web, est limpide: il ne recommande pas à un patron de démarrer un trajet de réintégration «si son objectif premier n'est pas la réintégration du travailleur»...

Le nouveau mécanisme ne porte pas atteinte, cela étant, à la possibilité pour les parties de mettre fin au contrat de travail, moyennant respect d'un délai de préavis ou paiement d'une indemnité.

La différence d'offre vient des collaborations nouées avec d'autres partenaires (par exemple des administrations communales) pour développer des documents à usage spécifique. «Mais si les autorités décident qu'un certain formulaire doit être mis à disposition, il devra l'être dans les deux langues naturellement. C'est le cas avec le formulaire Medex, par exemple, qui relève d'ailleurs du point d'action 15 du Plan e-santé», précise le cabinet De Block. ■

Un SUBSTITUT NICOTINIQUE pour le sevrage tabagique en première ligne

Pour la plupart des fumeurs, arrêter de fumer s'apparente à un véritable combat. Bihiyga Salhi (tabacologue à l'UZ Gent) donne quelques conseils pratiques aux médecins généralistes et aux pharmaciens.



Bihiyga Salhi
(tabacologue à l'UZ Gent)

PLUS FACILE À DIRE QU'À FAIRE

Bihiyga Salhi: Tous les fumeurs ou presque sont conscients que le tabac est mauvais pour la santé, des risques pulmonaires, cardiovasculaires et qu'il peut provoquer des cancers. Pourtant, l'addiction au tabac est tellement forte que les fumeurs ne veulent pas arrêter ou, s'ils le souhaitent, n'y arrivent pas. La consommation de nicotine devient alors partie intégrante du quotidien, une addiction physique, un comportement devenu automatique et une manière de gérer ses émotions.

MÉDECINS GÉNÉRALISTES, PHARMACIENS, TABACOLOGUES: UNISSEZ-VOUS!

On considère qu'une personne est sevrée lorsque l'arrêt remonte à au moins un an. Le médecin généraliste peut profiter de certaines circonstances, de «moments d'apprentissage» (en cas de bronchite chronique, d'exacerbation de MPOC, d'hypertension, d'hypercholestérolémie, de souhait de grossesse, etc.), où la motivation à arrêter peut être renforcée. L'action doit être entreprise lorsque le fumeur est suffisamment motivé, car si ce n'est pas le cas, cela n'a pas de sens. Le médecin généraliste peut alors fournir des explications supplémentaires et prescrire une aide au sevrage tabagique recommandée ou orienter le patient vers un tabacologue.

Le pharmacien est quant à lui un interlocuteur tout à fait accessible dans le monde des soins de santé. Il peut informer les patients sur les aides au sevrage tabagique disponibles et les inviter à s'adresser à un tabacologue. En outre, le pharmacien peut déjà se faire une idée de l'aide la plus adaptée sur la base de la consommation de médicaments du fumeur. Il peut par exemple évaluer le dosage pour un substitut nicotinique.

Un fumeur qui arrête spontanément de fumer, sans la moindre aide, a environ 5% de chances de ne pas avoir repris la cigarette 1 an après avoir

décidé d'arrêter. Une seule aide au sevrage ou l'intervention d'un seul prestataire de soins lui permet par ailleurs de doubler ses chances de réussite. Si le sevrage consiste en un accompagnement associé à une aide à l'arrêt, les chances de succès sont une nouvelle fois multipliées par deux.

L'IMPORTANCE DE LA PRISE DE CONSCIENCE

Lors de l'anamnèse, il est important de s'intéresser entre autres à la durée du tabagisme, à la quantité, aux éventuelles précédentes tentatives d'arrêt, au niveau de dépendance, à un potentiel problème sous-jacent d'anxiété ou de dépression, à la motivation, à la confiance en soi, aux autres addictions et à la comorbidité. Il est utile de faire prendre conscience au fumeur de son comportement tabagique afin d'accroître sa motivation. Pour ce faire, il faut demander au patient, entre autres, de noter le nombre de cigarettes qu'il a fumées chaque jour, de boire un verre d'eau pour chaque cigarette, de toujours sortir pour aller fumer, etc.

LES SOLUTIONS PHARMACEUTIQUES

De même, trois interventions sont possibles sur le plan pharmaceutique, à savoir le bupropion, la varénicline et le substitut nicotinique. La varénicline et le traitement combinant un patch de nicotine et un substitut oral sont tout aussi efficaces. Le choix individuel dépend des indications, des effets secondaires et de la comorbidité. Le substitut nicotinique peut également être utilisé par des jeunes de moins de 18 ans et les femmes enceintes. Un traitement à base de patchs peut être associé par exemple à des comprimés à sucer et des chewing-gums qui permettront de se rapprocher du taux de nicotine présent dans le sang après avoir fumé et de gérer ainsi les moments difficiles. Le substitut nicotinique peut également être dosé soigneusement en fonction du nombre de cigarettes fumées, du comportement et du profil tabagique. L'arrêt du tabac est possible dès la première prise du substitut. Renseignements pris, il apparaît souvent que les patients qui ont déjà essayé d'arrêter de fumer à l'aide d'un substitut, mais sans succès, utilisaient un dosage beaucoup trop faible.

LES ÉCUEILS À ÉVITER

Pour prévenir toute rechute, il est utile de demander dans quelles circonstances le patient a recommencé à fumer par le passé. De plus, il est intéressant de savoir que les périodes de stress imprévues, la consommation d'alcool, la pression sociale subie de la part d'amis fumeurs ou le fait de fumer pour se mettre à l'épreuve sont des pièges classiques qui peuvent provoquer une rechute.

CONCLUSION

En bref, il est possible d'atteindre un pourcentage de réussite prometteur avec des patients motivés, conscients de leur comportement tabagique, qui recourent à des aides au sevrage tabagique adaptées sous forme pharmaceutique et sont encadrés par des prestataires de soins travaillant en étroite collaboration.

NiQuitin®

Aide à **résister à l'envie de fumer,**
PARTOUT et À TOUT MOMENT.



ABSORPTION RAPIDE
DE NICOTINE À TRAVERS LA PEAU

24h
ACTION

DOSE RELATIVEMENT
CONSTANTE

PATCH TRANSPARENT

Contrôle: 24 heures

TRANSPARENT
DONC DISCRET

COMPRIMÉ À SUCER
DISCRET

DISSOUS COMPLÈTEMENT
EN BOUCHE



SE DISSOUT
EN ENVIRON
10 min

ARÔME
DE MENTHE

1,5 & 4 mg

MINILOZENGE

**Contre l'envie soudaine
de fumer**

21 MG/21 pcs PP*: € 55,45 CNK: 2241-198	21 MG/ 14 pcs PP*: € 42,45 CNK: 1664-218	14 MG/21 pcs PP*: € 55,45 CNK: 2241-180	14 MG/ 14 pcs PP*: € 42,45 CNK: 1664-192	7 MG/14 pcs PP*: € 42,45 CNK: 2453-652	1,5 MG/20 pcs PP*: € 9,45 CNK: 2568-293	1,5 MG/60 pcs PP*: € 23,45 CNK: 2568-301	4 MG/20 pcs PP*: € 9,45 CNK: 2568-327	4 MG/60 pcs PP*: € 23,45 CNK: 2568-319
--	---	--	---	---	--	---	--	---

NiQuitin® Clear Patch • RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

DÉNOMINATION NiQuitin/NiQuitin Clear **COMPOSITION** NiQuitin Clear est un dispositif transdermique libérant la nicotine, le principe actif, en continu pendant 24 heures. La composition par unité de surface est la même pour les trois doses. La quantité de nicotine libérée à partir du système (emplâtre, patch) (0,07 mg/cm²/heure) est proportionnelle à sa surface. L'aire de la surface de libération est, respectivement, de 7, 15 et 22 cm². La dose absorbée est, respectivement, de 7, 14 et 21 mg par 24 heures. **INDICATIONS** NiQuitin/NiQuitin Clear est indiqué dans le traitement des symptômes de sevrage à la nicotine apparaissant chez les personnes qui réduisent ou arrêtent leur consommation de tabac. Il est préférable d'associer NiQuitin/NiQuitin Clear à une thérapie comportementale de soutien. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI** NiQuitin/NiQuitin Clear doit être appliqué sur une peau glabre propre et sèche, sur la partie supérieure du corps ou la face externe du bras. La couche protégeant l'adhésif doit être ôtée avant l'application. On changera le dispositif transdermique (emplâtre, patch) toutes les 24 heures; le nouveau système sera appliqué à un endroit différent. Le schéma ci-dessous est recommandé pendant 8-12 semaines. Dose initiale: NiQuitin/NiQuitin Clear 21 mg chaque jour pendant 4-6 semaines. Première diminution de la dose: NiQuitin/NiQuitin Clear 14 mg chaque jour pendant 2-4 semaines. Deuxième diminution de la dose: NiQuitin/NiQuitin Clear 7 mg chaque jour pendant 2-4 semaines. **CONTRE-INDICATIONS** NiQuitin/NiQuitin Clear est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au dispositif transdermique (emplâtre, patch) ou à l'un de ses composants. **EFFETS INDÉSIRABLES** Effets locaux: Les effets secondaires les plus fréquents de NiQuitin Clear sont un prurit passager, une sensation de brûlure ou de picotement à l'endroit d'application. La plupart des réactions locales sont modérées et disparaissent dès le retrait du dispositif transdermique (emplâtre, patch). Dans quelques rares cas, on a signalé des réactions cutanées de type allergique et de la photosensibilité. Effets systémiques: De nombreux effets systémiques observés lors de l'utilisation de dispositifs transdermiques (emplâtres, patches) de nicotine sont liés aux effets pharmacologiques de la nicotine ou du sevrage. Parmi les effets secondaires apparus chez plus de 3% des patients et qui pourraient être causés par le dispositif transdermique (emplâtre, patch), on retiendra l'insomnie, les cauchemars, la nervosité, les douleurs (musculaires), la dyspepsie, la pharyngite et une toux fréquente. Les céphalées, l'asthénie, un syndrome grippal, les nausées, les vertiges, la dépression et les troubles du goût sont également fréquents mais il a été impossible d'établir un lien causal entre ces symptômes et l'utilisation de NiQuitin Clear. De très rares réactions anaphylactiques ont été rapportées. **FORMES, VOIES D'ADMINISTRATION ET CONDITIONNEMENT** NiQuitin/NiQuitin Clear est un film rectangulaire multi-couches proposé sous différentes formes: 7 mg, 14 mg et 21 mg résorbables en 24 heures. Les systèmes (emplâtres, patches) NiQuitin/NiQuitin Clear sont destinés à une administration transdermique. **CONDITIONNEMENT**: NiQuitin/NiQuitin Clear: boîte de 7, 14 et 21 (NiQuitin Clear) dispositifs transdermiques (emplâtres, patches) rose/transparents, emballés individuellement. **MODE DE DELIVRANCE** Délivrance libre **DERNIÈRE MISE À JOUR DE LA NOTICE** 10/2015 **NUMERO D'ENREGISTREMENT** NiQuitin 7 mg BE169373 / NiQuitin 14 mg BE169294 / NiQuitin 21 mg BE169382 / NiQuitin Clear 7 mg BE239696 / NiQuitin Clear 14 mg BE239705 / NiQuitin Clear 21 mg BE239714 **TITULAIRE D'ENREGISTREMENT** Omega Pharma Belgium s.a., Venecoweg 26, BE-9810 Nazareth.

NiQuitin® MiniLozenges • RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT NiQuitin MiniLozenges 1,5 mg & 4 mg, comprimés à sucer. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 1,5 mg de nicotine (sous forme de résinate de nicotine). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé à sucer (pastille). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Les comprimés NiQuitin MiniLozenges sont destinés au traitement du tabagisme par soulagement des symptômes de sevrage nicotinique, y compris des états de besoin, lorsqu'on essaie d'arrêter de fumer. L'objectif final est l'arrêt définitif de la consommation de tabac. Les comprimés NiQuitin MiniLozenges doivent de préférence être utilisés en association avec un programme de soutien comportemental. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Les comprimés NiQuitin MiniLozenges 1,5 mg conviennent aux fumeurs qui ne consomment pas plus de 20 cigarettes par jour. Les comprimés NiQuitin MiniLozenges 4 mg conviennent aux fumeurs qui consomment plus de 20 cigarettes par jour. Les utilisateurs doivent faire tous leurs efforts pour arrêter complètement de fumer au cours du traitement par NiQuitin MiniLozenges. Adultes: Utiliser les comprimés quand le besoin impératif de fumer se manifeste. Un nombre suffisant de comprimés doivent être utilisés chaque jour, habituellement de 8 à 12, jusqu'à un maximum de 15. Continuer l'utilisation pendant six semaines pour couper l'habitude de fumer, puis réduire progressivement le nombre de comprimés utilisés. Lorsque le nombre de comprimés utilisés quotidiennement a été réduit à 1 à 2, la prise de comprimés doit être arrêtée. Après le traitement, les utilisateurs peuvent prendre un comprimé pour s'aider à ne pas fumer dans les situations où ils sont fortement tentés de le faire. Il est recommandé aux personnes qui utilisent les comprimés au-delà de 9 mois de rechercher l'aide et les conseils d'un professionnel de la santé. Les comprimés NiQuitin MiniLozenges ne doivent être utilisés par les adolescents (12-17 ans compris) que sur ordre d'un professionnel de la santé. Les comprimés NiQuitin MiniLozenges ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 12 ans. **CONTRE-INDICATIONS** Personnes présentant une hypersensibilité à la nicotine ou à un des excipients. Enfants de moins de 12 ans et non-fumeurs. **MISE EN GARDE** Patients atteints d'un infarctus récent du myocarde, d'un angor instable ou s'aggravant, y compris un angor de Prinzmetal, d'arythmie cardiaque grave, d'hypertension incontrôlée ou d'un accident cérébrovasculaire récent, diabète sucré, susceptibilité à l'angio-œdème et à l'urticaire, insuffisance rénale et hépatique, Phéochromocytome et hyperthyroïdisme incontrôlé ou affection gastro-intestinale doivent consulter leur médecin ou pharmacien afin d'entamer un traitement avec NiQuitin MiniLozenges. **EFFETS INDÉSIRABLES** Le TNS peut provoquer des réactions indésirables comparables à celles qui sont associées à la nicotine administrée d'autres façons, y compris par la fumée de tabac. Ces réactions peuvent être attribuées aux effets pharmacologiques de la nicotine, dont certains sont dépendants de la dose. Aux doses recommandées, NiQuitin MiniLozenges ne s'est jamais avéré provoquer des effets indésirables quelconques. Une consommation excessive de NiQuitin MiniLozenges par les personnes qui n'ont pas l'habitude d'inhaler la fumée de tabac peut entraîner des nausées, des évanouissements ou des céphalées. Certains symptômes ont été observés, tels que dépression, irritabilité, anxiété, augmentation de l'appétit et insomnie, qui peuvent être liés à des symptômes de sevrage tabagique. Les sujets qui cessent de fumer de quelque façon que ce soit peuvent s'attendre à souffrir de céphalées, d'étourdissements, de troubles du sommeil, de toux accrues et de rhumes. Réaction anaphylactique, irritabilité, anxiété, troubles du sommeil y compris rêves anormaux, nervosité, dépression, étourdissements, céphalées, palpitations, accélération du rythme cardiaque, toux, gorge douloureuse, nausées, irritation de la bouche/gorge et de la langue, vomissements, diarrhée, inconfort gastro-intestinal, flatulence, hoquets, aigreurs d'estomac, dyspepsie, éruptions, fatigue, malaise, douleurs thoraciques. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2015 **MODE DE DELIVRANCE**: Délivrance libre **NUMERO(S) D'AUTORISATION** NiQuitin MiniLozenges 1,5 mg BE325753 NiQuitin MiniLozenges 4 mg BE325762 **TITULAIRE DE L'AUTORISATION** Omega Pharma Belgium NV, Venecoweg 26, BE-9810 Nazareth

* prix public conseillé



FIBROMYALGIE:

C'EST DANS LA TÊTE OU DANS LE CERVEAU?

Dr Dominique-Jean Bouilliez

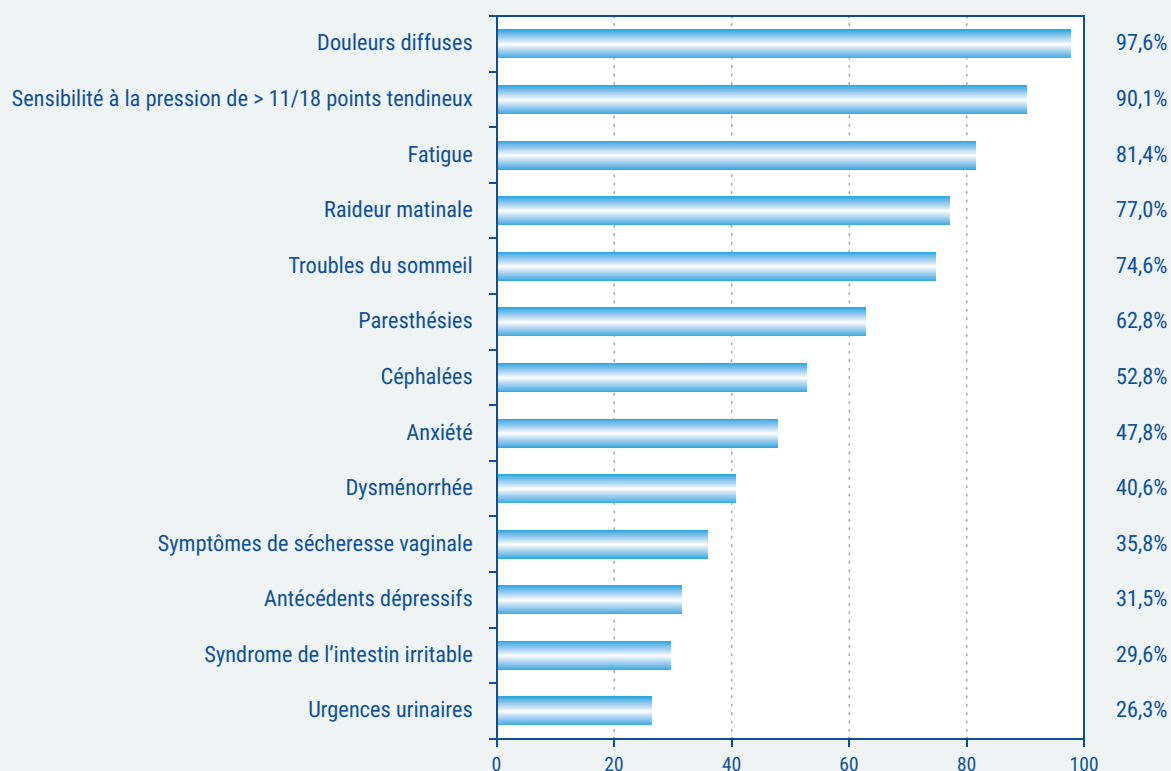
Les symptômes médicalement inexpliqués sont fréquents en médecine générale et en médecine de spécialité, où ils représentent 20 à 30% des consultations. La fibromyalgie – que d'aucuns préfèrent nommer «les syndromes fibromyalgiques» tant ils peuvent différer dans leurs manifestations et leurs étiologies – est une affection de ce type. Articulée autour de la réflexion «ce qui est construit n'est pas forcément artificiel», la session consacrée à cette pathologie au cours de la réunion annuelle de l'Encéphale n'a pas manqué d'interpeller.

«**C**e n'est pas parce qu'une pathologie est médicalement inexpliquée qu'elle n'existe pas, signale d'entrée Serge Perrot (Centre de la Douleur, Hôpital Cochin, Paris). Pire, le manque d'explication engendre généralement de l'anxiété et du stress, deux situations susceptibles de modifier la séméiologie et avec lesquelles il faut composer. Cela étant, la fibromyalgie n'est pas une maladie 'nouvelle', poursuit-il. Elle avait déjà été décrite à sa ma-

nière par Hippocrate en 420 avant JC lorsque, dans sa théorie des fluides, il évoquait le fait que le cerveau peut induire des maladies plus ou moins sévères, et très souvent plus importantes que celles produites par les autres glandes. 'Ainsi, le cerveau peut envoyer plus de liquides qu'habituellement aux parties inférieures du corps et induire ainsi des douleurs dans les hanches et toutes les autres articulations', écrivait-il. Théophraste, un disciple d'Aristote, décrivait de son côté au 3^e siècle avant JC des douleurs musculaires généralisées et au niveau des tendons qu'il appelait 'lassitude'.»

Figure 1:

Fibromyalgie: de nombreux symptômes associés.



UNE CONSTRUCTION NOSOLOGIQUE RÉCENTE

C'est en 1976 que Hench utilisa pour la première fois le mot «fibromyalgie», dont l'ACR allait résumer de manière plus ou moins artificielle les symptômes en 1990, non pour la définir, mais pour permettre d'étudier de manière scientifique un ensemble de symptômes que l'on ne comprenait pas bien. Pratiquement, les patients doivent présenter une douleur chronique depuis au moins 3 mois, située autant au-dessus qu'en dessous de la ceinture, des deux côtés du corps ainsi qu'au niveau axial. Ils doivent aussi présenter une sensibilité exacerbée à la pression de 11 des 18 points tendineux cibles (1).

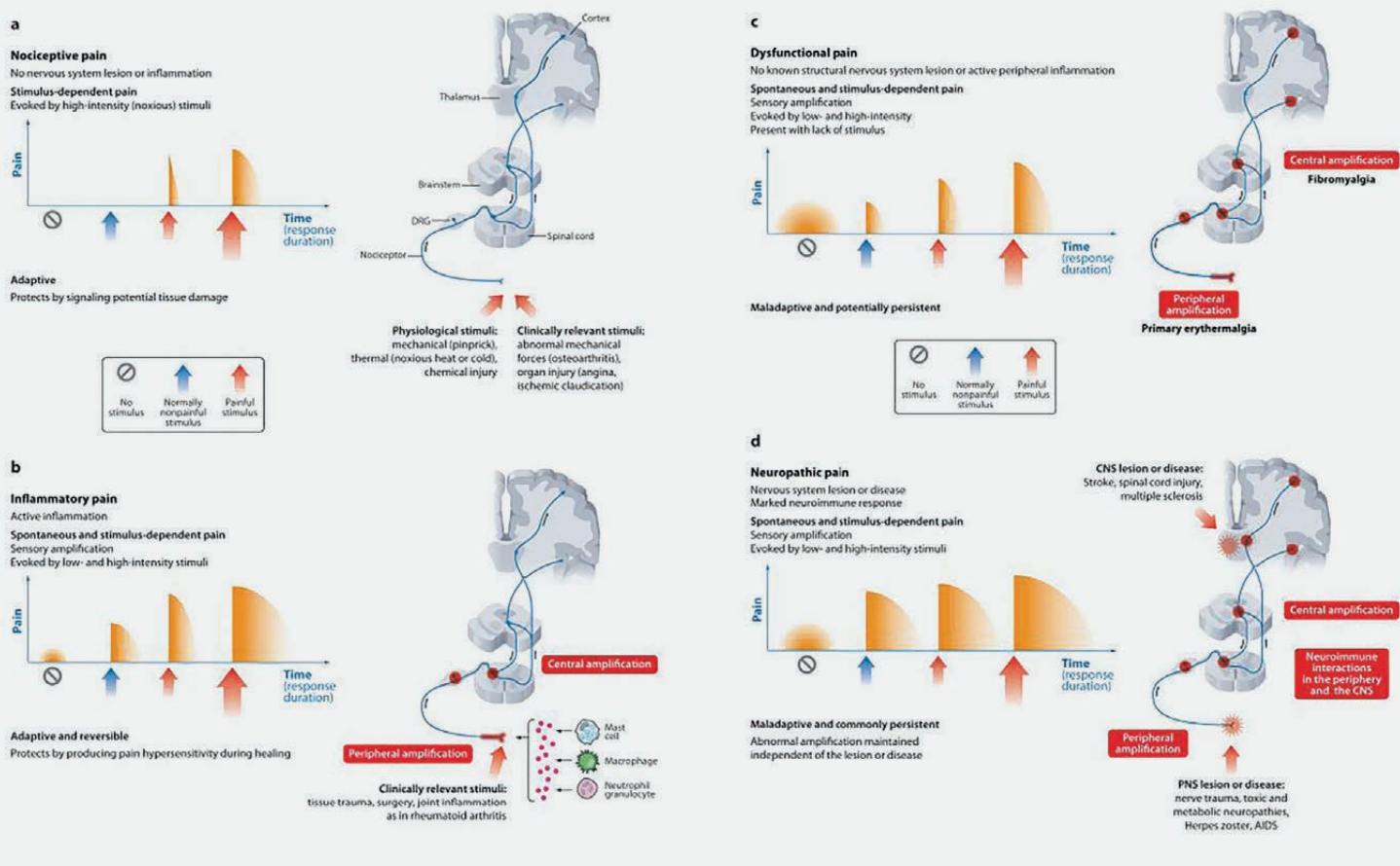
Ceci a conduit l'OMS à reconnaître la fibromyalgie en tant que maladie en 2004. Depuis lors, les citations sur *PubMed* augmentent de manière régulière: de 2.100 en 2006, elles atteignent aujourd'hui près de 9.600! Parmi celles-ci, la publication de Bennett en 2002 est probablement celle qui a le plus aidé les cliniciens (2). Ce dernier, après avoir recensé les symptômes évoqués par les patients, a confirmé que la douleur et la fatigue dominent le tableau (**Figure 1**), avec passages fréquents de ce syndrome à un autre syndrome chronique (le plus

Pr Serge Perrot
(Centre de la Douleur,
Hôpital Cochin, Paris)



Figures 2 (a-d):

Les différents types de douleur.



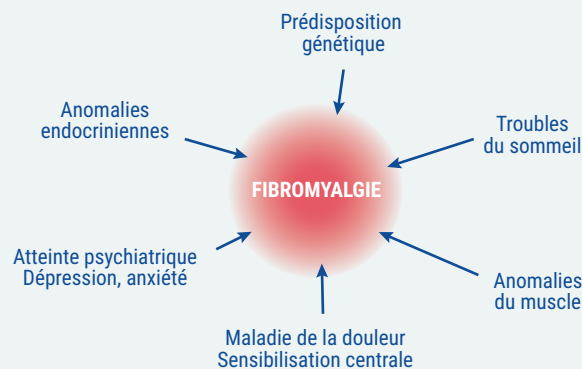
fréquent étant celui de la fibromyalgie à la fatigue chronique et vice-versa). Ces passages s'expliquent par la multiplicité des manifestations de la douleur: nociceptive, inflammatoire, dysfonctionnelle ou neuropathique. Dans la fibromyalgie, la manifestation la plus probable est la dysfonction, que l'on pourrait expliquer par une perte de dialogue entre le corps et le cerveau (**Figure 2**) (3).

Cette pathologie – dans laquelle le corps n'envoie pas les bonnes informations au cerveau, qui répond de son côté en exagérant la réponse – se retrouve chez 2,2% à 6,6% de la population selon les outils utilisés (4).

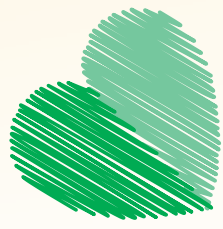
La précocité du diagnostic est importante, notamment parce qu'elle permet de stopper l'errance médicale et le nombre d'examen complémentaires demandés (5). Mais le diagnostic doit aussi répondre à des critères plus complets aujourd'hui qu'à l'origine. Ces critères placent cependant toujours la douleur au premier plan, en y ajoutant la présence de troubles cognitifs, de fatigue, l'existence d'un sommeil non réparateur ainsi que la présence de

Figure 3:

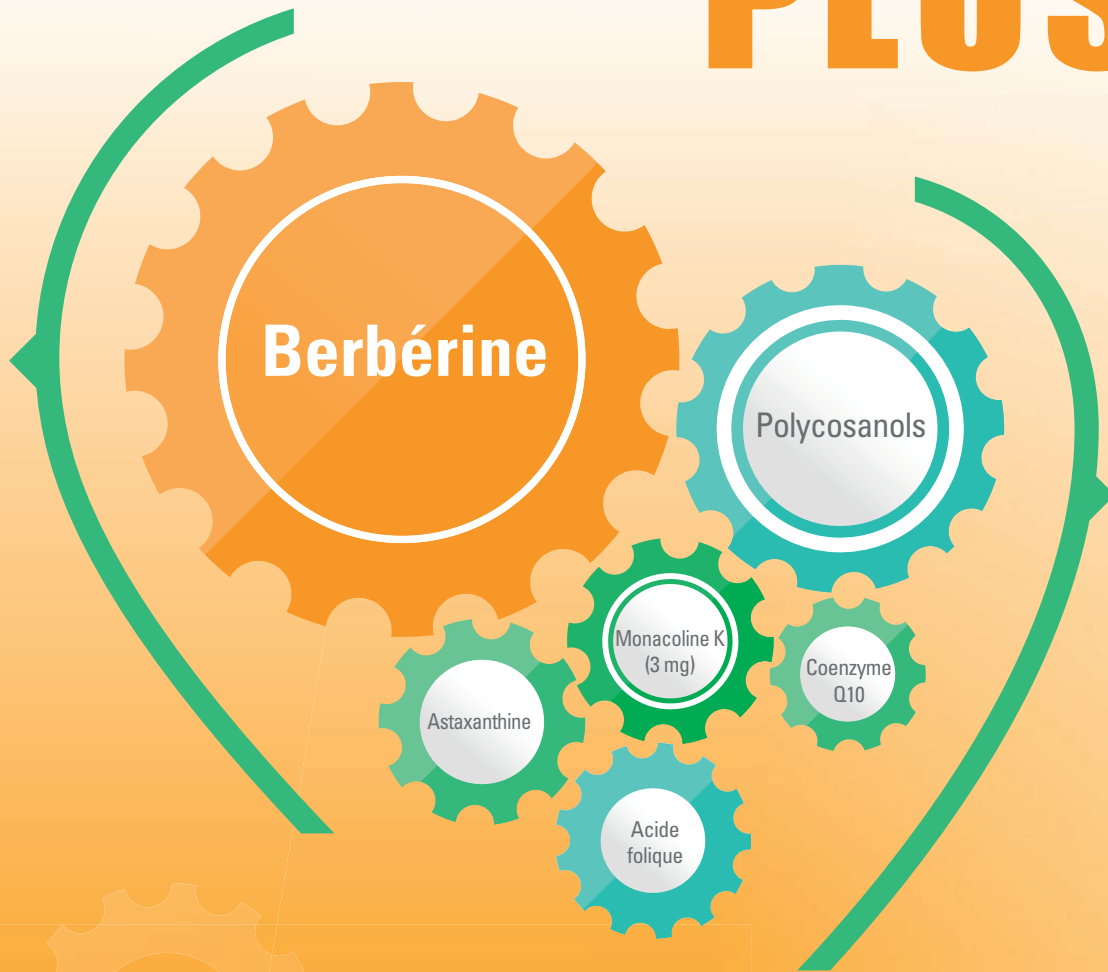
Origine multifactorielle de la fibromyalgie.



Lower is Better



ArmoLIPID PLUS



REAL EVIDENCE-BASED
NUTRACEUTICAL*

Un
comprimé
/ jour

Boîtes de
30 et 60 comprimés

REV. 03/2017

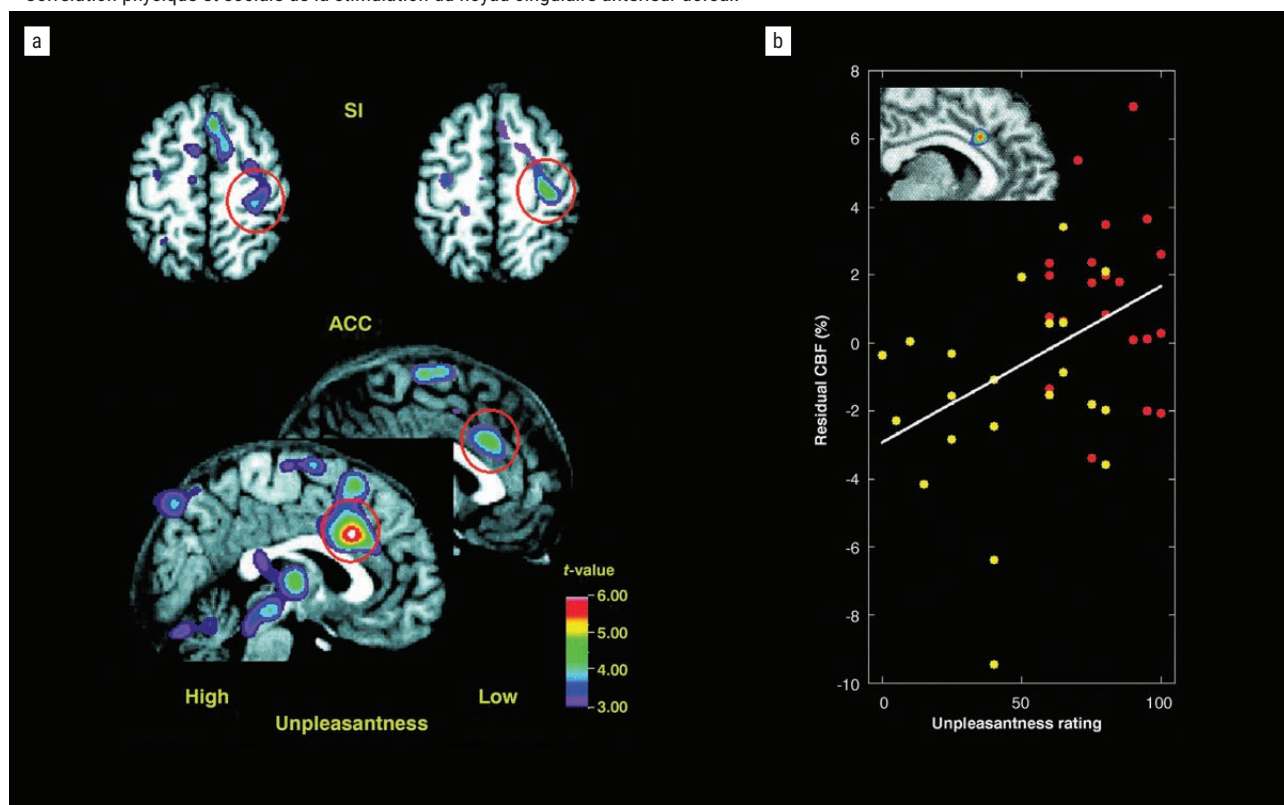
MEDA

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

 Mylan

Figure 4 (a-b):

Corrélation physique et sociale de la stimulation du noyau cingulaire antérieur dorsal.



nombreux symptômes connexes. Ces symptômes doivent avoir conservé la même intensité durant 3 mois au moins et ne doivent pas pouvoir être expliqués par une autre maladie (6).

UN SYNDROME AUX MULTIPLES ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

- Malgré un phénotype relativement commun et bien caractérisé, la littérature fourmille d'hypothèses physiopathologiques. Elles ont pour point commun un dysfonctionnement du cerveau dans la modulation de la douleur d'origine multifactorielle (**Figure 3**).
- La réduction des performances que l'on observe chez les patients fibromyalgiques, parallèle à l'impression de fatigabilité musculaire importante, a soulevé la question de l'éventuelle origine musculaire de la maladie. Les examens réalisés à ce jour ne montrent cependant pas d'atteinte musculaire spécifique mais plutôt un dysfonctionnement lié à un contrôle inadéquat. En témoigne le fait que la structure du muscle est normale, de même que sa fonction, même si certains auteurs ont pu constater des troubles de la microcirculation et une ischémie locale modérée expliquant ou consécutive au fait que le muscle ne récupère pas après un effort de peu d'intensité (7).
- La fibromyalgie n'est pas pour autant une maladie du psychisme, même si l'on sait que ces patients présentent plus souvent de l'anxiété ou de la dépression.

C'est le cas d'ailleurs aussi dans tous les autres syndromes douloureux chroniques, comme la lombalgie chronique (8), ou dans tous les symptômes médicalement inexpliqués (9). La variabilité des symptômes rencontrés semble par ailleurs être plutôt liée à des caractéristiques psychosociales qu'à un substrat psychologique spécifique (10).

- La part de la génétique ne peut être négligée non plus. On a en effet retrouvé des mutations plus fréquentes sur les transporteurs de la sérotonine et sur la COMT qui peuvent expliquer dans certains cas une diminution d'efficacité des morphiniques. Il n'y a cependant aujourd'hui pas encore d'implications thérapeutiques directes à ces constats, même s'ils pourraient aider à définir des sous-groupes de patients répondeurs (11).

UNE MALADIE DE LA DOULEUR

Dans le système normal de la douleur, les stimuli nociceptifs génèrent un signal ascendant vers le cerveau, qui envoie ensuite des signaux modulateurs descendants afin de minimiser le risque de chronicisation. Dans la fibromyalgie par contre, il se produit, même pour des stimuli légers, une activation majeure de la voie ascendante associée à une diminution des contrôles descendants. Il y a donc amplification, voire catastrophisation de la douleur (12). Ces anomalies de transmission se traduisent par une augmentation des taux de substance P et de BDNF combinée à une réduction des taux de sérotonine (13). Il

existe par ailleurs, dans la fibromyalgie, une activation des récepteurs à la NMDA, que l'on sait impliqués dans la chronicité de la douleur, comme en témoigne le blocage de cette douleur avec le dextrométhorphan, un antagoniste de ces récepteurs (14). Mais la vraie question est de savoir si cette réponse est spécifique ou commune aux pathologies dysfonctionnelles.

Plus récemment, une neuropathie à petites fibres a été détectée chez certains patients fibromyalgiques, neuropathie marquée par une réduction du diamètre des petites fibres nerveuses dans les biopsies cutanées (15). «*Mais ces anomalies ne sont présentes que chez 10 à 15% des patients. Elles n'expliquent donc pas tout*», poursuit Serge Perrot.

ANOMALIES NEURO-ENDOCRINIENNES

On a pu constater chez environ un tiers de la population avec fibromyalgie une baisse du taux de la libération d'hormone de croissance, ainsi qu'une activation de l'axe cortico-hypothalamo-hypophysaire et des anomalies du système autonome. Ces anomalies se rencontrent également dans un contexte où les influences hormonales ne

sont probablement pas négligeables, comme en témoigne la prédominance féminine en période périménopausique.

EN BREF, UN SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ CENTRALE

La fibromyalgie est donc une maladie de la douleur. Mais elle ne survient pas chez n'importe qui. Il faut en effet des facteurs déclenchants (stress, traumatisme, virus, médicaments, autres maladies) et un contexte (génétique, hormonal, comorbidités psychologiques). Nos connaissances sont cependant encore insuffisantes en la matière et il reste encore beaucoup de travail à faire, notamment pour mieux identifier certains sous-groupes et pour tester de façon validée les techniques alternatives et complémentaires de prise en charge.

L'IMAGERIE CONFORTE LES DIVERSES DIMENSIONS DE LA FIBROMYALGIE

Les aires sensorielles primaires sont impliquées dans la discrimination sensorielle de la douleur. Quant au cortex cingulaire antérieur dorsal, il est le noyau le plus



GEDEON RICHTER



**With you,
shaping a
healthy future**

Lindynette® 20
Ethinylestradiol / Gestodène

Conditionnement	Prix public	
Lindynette® 20 3 x 21	11,05 €	⊖
Lindynette® 20 6 x 21	16,75 €	⊖
Lindynette® 20 13 x 21	32,10 €	⊖

Lindynette® 30
Ethinylestradiol / Gestodène

Conditionnement	Prix public	
Lindynette® 30 3 x 21	11,05 €	⊖
Lindynette® 30 6 x 21	16,75 €	⊖
Lindynette® 30 13 x 21	32,10 €	⊖



Pr Cédric Lemogne
(Université Descartes,
Paris)

De manière générale, on constate chez les patients souffrant de fibromyalgie une hyper-réactivité de la matrice douloureuse, qui n'est cependant pas qualitativement différente du sujet non fibromyalgique. Mais elle est plus précoce et plus intense.

corrélé au vécu aversif de la douleur et à l'intensité de ce vécu (**Figure 4**) (16). Cette région n'a cependant aucun caractère spécifique pour la douleur. Elle est en effet également activée dans d'autres circonstances aversives comme le deuil (17) ou la détresse sociale par exclusion ou ostracisme (18). Des expériences ultérieures ont montré ensuite qu'il existe une corrélation en imagerie entre la sensibilité à la douleur physique et la sensibilité à l'exclusion (19). Enfin, plus les sujets ont un niveau de catastrophisme élevé, plus cette région est stimulée, ce qui n'est pas le cas d'autres régions stimulées par la douleur comme le thalamus par exemple (12).

De manière générale, on constate chez les patients souffrant de fibromyalgie une hyper-réactivité de la matrice douloureuse, qui n'est cependant pas qualitativement différente du sujet non fibromyalgique. Mais elle est plus précoce et plus intense (20). «*Ce n'est donc pas dans la tête, mais bien dans le cerveau*», conclut Cédric Lemogne (Université Descartes, Paris).

Parallèlement à cette hyper-réactivité, on sait aussi que certaines régions modulatrices du cerveau ne sont pas activées chez le patient souffrant de fibromyalgie (21), ce qui signifie que l'hyper-réactivité de certaines régions n'explique pas à elle seule la plus grande sensibilité aux stimuli douloureux de ces patients.

D'autres travaux vont dans ce sens et soulignent le rôle potentiel du système opioïde endogène, qui est à la fois hyper-réactif par l'intensité des stimulations (22) et hypo-réactif par la moindre disponibilité des récepteurs mu endogènes (23). «*Cette constatation a conduit de*

nombreux chercheurs à penser que les opioïdes pourraient ne pas être une bonne solution pour traiter ces patients, poursuit-il. Enfin, d'autres travaux ont montré que c'est plutôt la dimension affective (et donc aversive) que la dimension sensorielle de la douleur qui prédomine (24).» La connectivité entre les diverses régions du cerveau est également diminuée. Dans ce contexte général, on comprend pourquoi les thérapies cognitivo-comportementales exercent une action positive sur la douleur de la fibromyalgie: elles réduisent en effet les activations ascendantes, tout en faisant réapparaître l'activation neurosensorielle (25).

Il reste encore à savoir si ces phénomènes sont spécifiques de la fibromyalgie ou s'ils existent aussi dans d'autres syndromes somatiques fonctionnels douloureux comme la colopathie fonctionnelle. Quant à l'utilité clinique de ces données, elle devrait pouvoir être étayée par la psychoéducation, avec le risque cependant d'un effet délétère lié à la réification de cette maladie en tant que maladie unique. ■

Références

1. Wolfe F, et al. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-72.
2. Bennett R. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4(4):285.
3. Costigan M, et al. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1-32.
4. Branco J, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39(6):448-53.
5. Hugues G, et al. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):177-83.
6. Wolfe F, et al. *J Rheumatol* 2011;38(6):1113-22.
7. Sandberg M, et al. *Eur J Pain* 2005;9(5):497-510.
8. Henningsen P, et al. *Psychosom Med* 2003;65(4):528-33.
9. Katon W, et al. *Ann Intern Med* 2001;134(9 Pt 2):917-25.
10. Thieme K, et al. *Psychosom Med* 2004;66(6):837-44.
11. Buskila D, et al. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):218.
12. Gracely R, et al. *Brain* 2004;127(Pt 4):835-43.
13. Neeck G, Crofford L. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(4):989-1002.
14. Staud R, et al. *J Pain* 2005;6(5):323-32.
15. Doppler K, et al. *Pain* 2015;156(11):2319-25.
16. Rainville P, et al. *Science* 1997;277(5328):968-71.
17. Gündel H, et al. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):1946-53.
18. Eisenberger S, et al. *Science* 2003;302(5643):290-2.
19. Eisenberger N. *Psychosom Med* 2012;74(2):126-35.
20. López-Solà M, et al. *Pain* 2017;158(1):34-47.
21. Jensen K, et al. *Arthritis Rheum* 2010;62(11):3488-95.
22. Schrepf A, et al. *Pain* 2016;157(10):2217-25.
23. Kim J, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(5):1395-405.
24. Jensen K, et al. *Mol Pain* 2012;8:32.
25. Jensen K, et al. *Pain* 2012;153(7):1495-503.

daflon[®] 500

MICRONISÉ



120
COMPRIMÉS

PRIX PUBLIC
(= à charge du patient)

120 comprimés: 35,98€
90 comprimés: 30,72€
60 comprimés: 22,75€
30 comprimés: 14,23€

Parce que la maladie veineuse chronique évolue...

UN PHLÉBOTROPE
DE RÉFÉRENCE¹
POUR UN TRAITEMENT
EFFICACE



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, oedème, troubles trophiques. Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie **Maladie veineuse** : Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. **Maladie hémorroïdaire : crise aiguë** : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours **traitement de fond** : 2 comprimés par jour. **Mode d'administration** Voie orale. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Le traitement par phlébotrope ne doit pas être poursuivi pendant plus de trois mois sans ré-évaluation de la symptomatologie. L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant et compte tenu de l'importante expérience acquise sur le produit depuis sa commercialisation, aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la fraction flavonoïque purifiée micronisée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant le premier trimestre de grossesse. Allaitement : On ne sait pas si la fraction flavonoïque purifiée micronisée / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourissons ne peut être exclu. Daflon 500mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité : Des études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez les rats mâles et femelles (voir section 5.3). **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Aucun effet n'a été rapporté avec Daflon 500 mg. Néanmoins, compte tenu de la possibilité de vertiges, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée. **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). **Tableau des effets indésirables** Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$) ; très rare ($< 1/10,000$) fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système nerveux** : rare : vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastrointestinales** : fréquent : diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – peu fréquent : colite. – Fréquence indéterminée* : douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : rare : prurit, rash, urticaire – fréquence indéterminée* : oedème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement oedème de Quincke. * Expérience rapportée après la commercialisation. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de

déclaration : **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@faggafmps.be **Luxembourg**: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **4.9 Surdosage** Compte tenu de la faible toxicité du produit constatée au cours d'études chez l'animal, une intoxication semble peu vraisemblable. Aucun cas de surdosage avec Daflon 500 mg n'a été rapporté. Seuls des problèmes digestifs banaux pourraient être observés. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : veinotonique et vasculoprotecteur, code ATC : C 05 CA 53 **En pharmacologie** : Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : - au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse, - au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire, - au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **En pharmacologie clinique** : Des études contrôlées en double insu utilisant des méthodes permettant d'objectiver et de quantifier l'activité sur l'hémodynamique veineuse ont confirmé chez l'homme les propriétés pharmacologiques de ce médicament. **- Relation dose/effet** : L'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux : capacitance, distensibilité et temps de vidange. Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés. **- Activité veinotonique** : Il augmente le tonus veineux : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence une diminution des temps de vidange veineuse. **- Activité microcirculatoire** : Des études contrôlées en double insu ont montré une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilité capillaire, il augmente la résistance capillaire. **En clinique** : Des études cliniques contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique et en proctologie dans le traitement de la maladie hémorroïdaire. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 : la preuve de l'absorption est apportée par la présence de radioactivité dans les urines, - l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14% de la quantité administrée, la demi-vie d'élimination est de 11 heures, - le produit est fortement métabolisé au niveau présystémique et systémique; ce métabolisme est objectivé par la présence de différents acides phénols dans les urines. **5.3 Données de sécurité préclinique** Chez les souris, rats et singes l'administration orale d'une dose largement supérieure à la dose thérapeutique chez l'homme n'a eu aucun effet toxique ou létal et n'a causé aucune anomalie de comportement, ni biologique, anatomique ou histologique. Des études chez les rats et lapins n'ont montré aucun effet tératogène ou toxique sur l'embryon. Il n'y a aucune altération de la fécondité. Des tests in-vitro et in-vivo n'ont montré aucun effet mutagène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, gélatine, stéarate de magnésium, talc, glycéril, hypromellose, macrogol 6000, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171). **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 4 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/aluminium) + U.D. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Pas d'exigences particulières pour l'élimination. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SERVIER BENELUX S.A. - Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles Belgique **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE145153 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 27/10/1988 - Date de renouvellement de l'autorisation : 07/07/2008 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de l'approbation : 08/2014

ALLERGIE À L'IODE:

UNE BASE SCIENTIFIQUE?



Dr Vincent Hidalgo

La prétendue allergie à l'iode dont beaucoup de médias se sont fait l'écho s'est amorcée à partir de deux confusions: sur l'allergie d'une part, sur les différents composés entrant dans les produits iodés d'autre part. D'emblée, il faut préciser que cela ne correspond à aucune entité clinique documentée.

Pour mémoire, l'allergie est une réaction inflammatoire non contrôlée en réaction à la présence d'un allergène auquel la personne allergique est sensibilisée. Ceci signifie qu'en l'absence d'allergène, il ne peut y avoir de réaction allergique. La première question à se poser est de savoir si l'iode ou les sels iodés sont un allergène ou non. L'iode est un élément pur que l'on retrouve sur le fameux tableau chimique des éléments dit de Mendeleïev. C'est un membre du groupe des halogènes comme le chlore. Naturellement, on le retrouve sous forme diatomique, mais il est assez rare. Il dégage des vapeurs violettes, dont il tire son nom. C'est l'élément chimique le plus lourd qui entre dans notre fonctionnement physiologique.

UN ÉLÉMENT NATUREL

Il constitue en effet l'élément essentiel des hormones thyroïdiennes. L'excès comme la carence iodée sont associés à des pathologies lourdes. Le crétinisme, qui n'est plus guère observé, touchait effectivement les populations vivant éloignées de la mer, et donc carencées en iode.

L'apport quotidien en iode doit être de 150µg pour un adulte. Ceci est bien sûr variable en fonction des conditions physiologiques: les femmes enceintes ou qui allaitent auront probablement besoin d'un apport un peu plus élevé. Théoriquement, une alimentation équilibrée est susceptible d'apporter une quantité suffisante d'iode, mais ce n'est pas toujours le cas. L'utilisation de sel de cuisine iodé (avec modération) constitue le meilleur moyen de pallier une éventuelle carence. L'iodation du sel de cuisine a été réalisée dès 1922 en Suisse. Ceci signifie que l'iode se retrouve partout dans notre environnement.

PAS D'ALLERGIE

Comme on le sait, les isotopes radioactifs de l'iode sont également utilisés comme traceurs scintigraphiques ou comme traitement de certains cancers. D'autres molécules contenant de l'iode sont utilisées en imagerie médicale. C'est parfois vis-à-vis de ces produits que se développent des réactions d'hypersensibilité allergiques ou non. Ce que l'on nomme «allergie» est une réaction qui implique des mécanismes immunologiques à médiation humorale ou à médiation cellulaire. Ces réactions peuvent

être immédiates ou retardées, suivant leur délai d'apparition. En l'absence d'implication du système immunitaire humoral ou cellulaire, on ne peut pas parler d'allergie ou d'hypersensibilité allergique, mais d'hypersensibilité non allergique, ce que l'on a appelé autrefois «intolérance», s'agissant essentiellement de réactions induites, entre autres, par libération d'histamine.

Les médicaments contenant de l'iode et impliqués dans des réactions allergiques de type immédiat ou retardé sont les produits de contraste iodés (PCI) ioniques ou non ioniques, la povidone iodée et l'amiodarone.

PAS DE RÉACTION CROISÉE...

Pour les PCI, des travaux ont estimé que l'incidence des réactions allergiques de type immédiat étaient de 0,22% avec les PCI ioniques et de 0,04% avec les non ioniques. Actuellement, l'allergène impliqué dans ces réactions allergiques n'est pas identifié. Il est toutefois clair qu'il ne s'agit pas de l'atome d'iode, car si c'était le cas, une réaction allergique croisée à tous les PCI ioniques et non ioniques serait mise en évidence, ce qui n'a pas été observé. En effet, des tests réalisés lors d'un bilan allergologique avec d'autres PCI que celui impliqué dans la réaction initiale montrent une bonne tolérance. Des injections réalisées avec ces produits n'ont pas provoqué de réaction allergique. Par ailleurs, une réactivité croisée entre PCI et antiseptiques iodés, comme la povidone iodée, n'a pas été retrouvée. Pour les réactions retardées avec les PCI, la fréquence est estimée à 0,4 à 0,8% des cas. Elles peuvent apparaître dans les 4 à 7 jours en l'absence de réaction préalable à un PCI ou dans les 24 heures lorsqu'une manifestation clinique antérieure est survenue. De nouveau, l'allergène impliqué demeure, également dans ce cas, un mystère.

TRÈS PEU DÉCRITS...

Les antiseptiques iodés comprennent les iodophores (dont le plus connu est la povidone iodée), les solutions alcooliques (teinture d'iode, etc) et les solutions aqueuses (solution de Lugol, par ex.) Les réactions allergiques de type immédiat sont rares avec la povidone iodée par rapport à son utilisation clinique. Seuls 10 cas ont été décrits et documentés par un bilan cutané.

Habituellement, la réaction survient dans les 15 minutes. La séquence allergénique a été identifiée. Deux allergènes ont été mis en évidence: la povidone et surtout le nonoxynol-9 qui est un agent tensioactif. Le nonoxynol-9 était présent dans plusieurs préparations galéniques de povidone iodée (Bétadine® 350mg, Bétadine® dermique 10%, Bétadine® 5% oculaire, Bétadine® 10% vaginale, poliodine dermique 10%). Toutefois, depuis 2011, les différentes formes d'iso-Bétadine® n'en contiennent plus (à

«L'allergie à l'iode n'existe pas. Il s'agit d'un élément pur qui pourrait être inclus, entre autres, dans les produits de contraste iodés (PCI) et dans l'iso-Bétadine® (en Belgique) et Bétadine® (en France). Bien que rares, les réactions d'hypersensibilité immédiate aux PCI et les hypersensibilités immédiate et retardée à l'iso-Bétadine® pourraient bénéficier d'une mise au point allergologique. Celle-ci doit être effectuée par un allergologue expérimenté, car ces produits pourraient induire une réaction irritative qui nécessite une interprétation précise.»

Pr Bitá Dêzfoulian
(Dermatologie, Université de Liège)

l'exception d'iso-Bétadine® gynécologie). L'un des modes de sensibilisation des patients est probablement lié à la répétition des applications de povidone iodée, notamment sur peau lésée. Toutefois, l'imputabilité dans les réactions allergiques de la povidone contenue dans la povidone iodée reste encore à démontrer de manière formelle. L'iode n'est donc pas responsable de cette allergie. D'ailleurs, la solution de Lugol, solution iodo-iodurée fabriquée à partir d'iodure de potassium, ne provoque pas de réaction allergique. Les réactions de type retardé existent également. L'incidence est de 0,4% avec une quarantaine de cas documentés.

Dans le cas de l'amiodarone, la séquence allergénique reste non identifiée bien que différents cas de réaction retardée, et pas immédiate, ont été identifiés. Les allergies alimentaires vraies aux produits de la mer comme les crustacés ne constituent pas plus une contre-indication à l'usage des produits iodés. Les séquences allergéniques identifiées à l'origine d'une allergie aux poissons sont issues de protéines comme les parvalbumines (protéines thermostables du tissu musculaire fixant le calcium), les émolases et aldolases (thermosensibles), enzymes de la glycolyse et provenant également des muscles des poissons, et les gélatines du collagène. En ce qui concerne les crustacés et les mollusques, ce sont les tropomyosines (thermostables) qui sont impliquées. L'homologie de séquence entre les tropomyosines explique la fréquente réactivité clinique croisée entre crustacés (crevettes, homard...) et mollusques (huître, calamar, moule, palourde, coquille Saint-Jacques...).

L'allergie à l'iode fait donc partie du vocabulaire, mais elle ne correspond à aucune entité clinique réelle. Il serait utile de bannir cette expression du vocabulaire, car elle peut induire une éviction absolument infondée de traitement ou de moyens diagnostiques tant de la part du patient que des soignants. Par ailleurs, il est démontré que même si une réaction allergique de type immédiat ou retardé survient avec un produit de contraste iodé, cela ne constitue pas une contre-indication aux médicaments iodés des autres familles thérapeutiques. ■

INFECTIONS AU HPV EN 2017

Dr Mario Hartman

Cet article a pu être rédigé grâce à la participation du Pr Willy Poppe, gynécologue attaché à l'UZ Leuven et spécialisé dans le papillomavirus humain (HPV pour *human papillomavirus*), ainsi que dans le diagnostic et le traitement des lésions pré-malignes du bas appareil génital. Dans cet article, nous abordons les virus génitaux appartenant au type HPV. Dans un prochain numéro de *Medi-Sphere*, nous nous intéresserons aux stratégies de vaccination en 2017.



LE HPV, UN VIRUS MULTIPLE

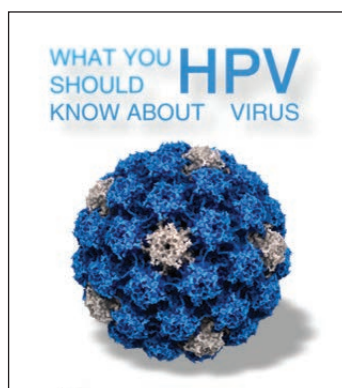
Le HPV est un virus à ADN très stable qui affecte uniquement l'être humain et n'a connu aucune mutation depuis des siècles. La lenteur du système de défense humain contre le HPV lui permet de s'attaquer à l'organisme sans devoir muter. Très répandu, il infectera encore de très nombreuses personnes au cours de leur vie. Au total, il existe près de 150 types de HPV, parmi lesquels 40 sont des types «génitaux». C'est sur ces derniers que nous allons nous concentrer exclusivement dans la suite de cet article.

«80% de la population sexuellement active (qu'il s'agisse des hommes ou des femmes) seront un jour ou l'autre en contact avec le HPV», signale Willy Poppe. La majorité des gens acquièrent, après un certain temps, une immunité propre au type de virus, c'est-à-dire uniquement contre un type de HPV donné, bien qu'ils bénéficient également d'une immunité croisée limitée

**Pr Willy Poppe
(gynécologue, UZ Leuven):**

**«Le dépistage du cancer
du col de l'utérus est
à éviter avant 25 ans.»**

Figure 1:
Papillomavirus
humain.



contre les types étroitement liés au premier. Par conséquent, la réinfection à un autre type de HPV reste possible. La plupart des gens sont donc libérés du HPV au bout d'un certain laps de temps. L'infection chronique survient dès lors plus souvent en cas de système immunitaire déficient: immunosuppression innée ou d'origine iatrogène (patients transplantés, souffrant de maladies inflammatoires chroniques, sous chimiothérapie, séropositifs, etc.).

La durée de clairance virale dépend du type: chez les jeunes femmes, la durée de clairance moyenne du HPV de type 16 (le plus agressif) est de 18 mois; elle tombe à 12 mois pour les autres types de HPV à haut risque, et à 6 mois pour les types à faible risque. En règle générale, les hommes se débarrassent du virus quelques mois plus tôt que les femmes. La durée de clairance augmente avec l'âge du patient au moment de l'infection. «En cas de détection d'une infection au HPV chez une femme après un frottis, le médecin doit avertir la patiente du fait que l'infection ne disparaîtra pas simplement dans les 6 mois, et qu'un frottis effectué 6 mois plus tard sera toujours anormal», indique Willy Poppe.

Les virus les plus agressifs sont les types 16 et 18. Les types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 appartiennent également à la catégorie des virus à haut risque. Les types 16 et 18 sont les plus dangereux, car ils sont à l'origine d'environ 70% des cas de cancer du col de l'utérus. À l'inverse, les types 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 et 81 appartiennent aux virus à faible risque. Les types 6 et 11, à l'origine d'environ 90% des verrues génitales, sont les plus fréquents.

DÉPISTAGE DU HPV: PAS TROP TÔT CHEZ LA FEMME

«Lorsqu'on évoque la prévention du cancer du col de l'utérus, on pense immédiatement aux frottis. Compte tenu de la méthode utilisée pour analyser ces frottis, il vaut mieux éviter de réaliser un test HPV avant l'âge de 30 ans, et a fortiori avant 25 ans. Ces dépistages précoces sont loin d'être idéaux. Trop de jeunes femmes sont invitées à passer une colposcopie pour un frottis positif ou anormal au niveau microscopique en raison de la présence d'un HPV», explique le Pr Poppe. Ce réflexe s'explique par le fait que les infections au HPV surviennent le plus fréquemment avant l'âge de 30 ans: leur prévalence et leur incidence sont en effet les plus élevées chez les jeunes femmes. En Flandre, l'âge

auquel on détecte le plus de HPV par frottis (2) est de 23 ans (29% des cas de HPV détectés)! «Si l'on souhaite effectuer un dépistage avant 25-30 ans, il est préférable de se tourner vers un dépistage des MST (chlamydie, mycoplasmes, gonorrhée). Lorsque, dans le cadre de la prévention du cancer, on réalise un frottis avec cytologie et test HPV avant l'âge de 25 ans, on obtient tout un tas d'infections au HPV qui ne présentent aucun intérêt en termes d'évolution cancéreuse, mais qui nécessitent souvent des examens de suivi (nombreux) et donnent lieu, chez les jeunes femmes concernées, à beaucoup d'anxiété et de stress inutiles. L'âge du premier dépistage ne dépend pas du tout non plus de l'âge des premières relations sexuelles, ni du statut de vaccination contre le HPV.» Tel est le message que le Pr Poppe souhaite absolument faire passer aux médecins généralistes.

Dans ce contexte, il est donc essentiel que le généraliste informe clairement la patiente de la signification d'un frottis «anormal», afin de limiter autant que possible l'anxiété qui pourrait en découler. Les patientes associent rapidement un frottis anormal à une possibilité de cancer, puisque le frottis est destiné à la prévention du cancer.

INFECTIONS AU HPV COMPLIQUÉES OU NON: COLPOSCOPIE ET LÉSION PRÉCURSEUR

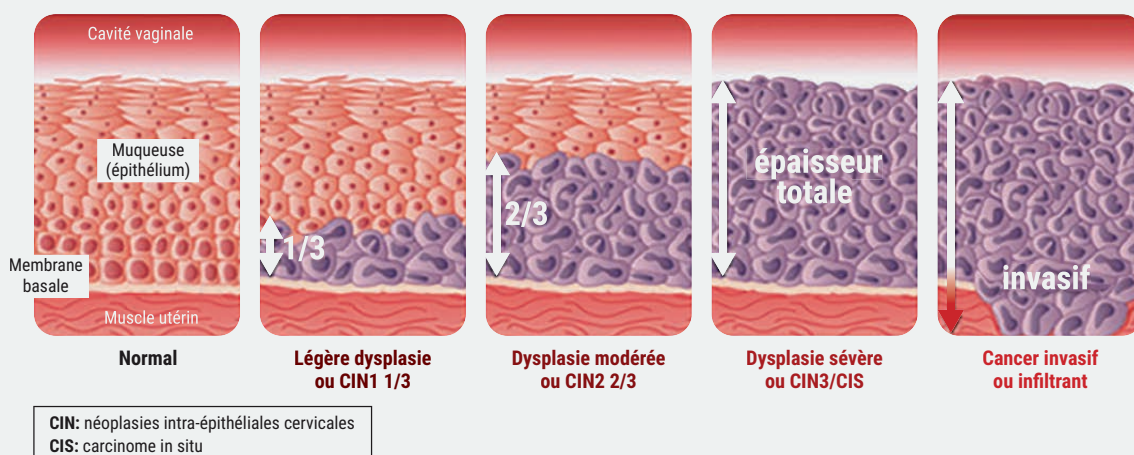
En cas de frottis anormal dû à une infection au HPV, il est donc primordial d'expliquer aux patientes que chez la plupart des femmes, cette infection guérit spontanément, ou subsiste, mais sans nécessairement engendrer une lésion précurseur. S'il est effectivement question d'une phase de lésion précurseur, il convient de la traiter au mieux, et ce de manière conservatrice, mais il s'agit là d'une autre question. La colposcopie est nécessaire pour distinguer les infections au HPV compliquées des infections non compliquées. L'objectif de cet examen est de détecter les lésions précurseurs (néoplasies cervicales intra-épithéliales, CIN) qui permettent de faire la distinction et de traiter uniquement en cas de lésion. Le type de virus (les types de HPV à haut risque) détermine si une infection non compliquée se transforme en lésion précurseur (et donc, par définition, en infection compliquée). Après 3 ans, le HPV16 donne lieu à une lésion précurseur chez 25% des patientes infectées. Ce pourcentage est de 9% pour le HPV18 et de 5% pour tous les autres types de HPV à haut risque. Ces chiffres donnent aux patientes un bon aperçu du risque de développer une lésion précurseur en fonction du type de virus.

LÉSIONS CIN1, 2 ET 3

Une lésion CIN1 est une infection au HPV non compliquée, ou infection «proliférante», qui peut par ailleurs régresser et disparaître. Les lésions CIN2 et CIN3 sont considérées comme des lésions précurseurs dues à des infections «transformantes». Une

Figure 2:

HPV et stades CIN.



autre lésion précurseur (moins fréquente) est l'adénocarcinome *in situ*, qui se développe à partir de l'épithélium glandulaire endocervical. Le diagnostic de lésion CIN2 est toutefois difficilement reproductible d'un point de vue anatomopathologique. «Si plusieurs pathologistes examinent la même biopsie, le diagnostic est difficilement reproductible: il y a une marge d'interprétation. Certains pathologistes qualifieront la lésion de CIN1, et d'autres de CIN2», souligne le Pr Poppe. Il poursuit: «Je souhaite favoriser la réalisation d'un dépistage complémentaire de p16 par coloration pour toutes les biopsies classées dans la catégorie CIN2, afin de déterminer plus clairement si la patiente est effectivement en phase de lésion précurseur ou s'il s'agit d'une infection au HPV non compliquée. On pourrait alors établir une distinction entre les infections positives à p16 en phase de lésion précurseur et les infections négatives à p16 (auquel cas la lésion peut être classée comme CIN1, c'est-à-dire une infection non compliquée).» Pour les lésions CIN2, nous devrions évoluer vers un autre système de classification: LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion* ou lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade) et HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesion* ou lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade). Une lésion CIN3 est toujours une lésion précurseur, sans équivoque, accompagnée d'un risque de 20 à 30% de développer un cancer du col de l'utérus dans les 10 ans.

CONISATION

Il est primordial de dépister les éventuelles lésions précurseurs chez les femmes invitées à subir une colposcopie à la suite d'un frottis anormal. En l'absence de lésion, il ne suffit pas de prescrire un traitement pour ces patientes: il faut également assurer le suivi et réaliser éventuellement une nouvelle colposcopie plus tard (*watchful waiting*). Procéder à une conisation pour une infection au HPV non compliquée ou une lésion CIN2 qui n'est pas suffisamment documentée relève du surtraitement. Le traitement d'une lésion précurseur consiste en une conisation du col

de l'utérus, également appelée LLETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone*). Il s'agit d'une procédure ambulatoire réalisée sous anesthésie locale. En cas de conisation, il faut veiller à ne pas réséquer trop de tissu du col de l'utérus en dehors de la «zone de remaniement» pour éviter tout problème en cas de grossesse tardive, à savoir un accouchement prématuré dû à un soutien insuffisant du col (la taille du cône est directement liée à la durée de la grossesse suivante). La fertilité est préservée, mais des risques de complications à l'accouchement peuvent survenir en cas de conisation trop étendue ou de conisations multiples.

AUTRES EMPLACEMENTS POSSIBLES D'UNE INFECTION AU HPV

Outre les lésions cervicales, de très loin les plus fréquentes, il existe aussi des lésions intra-épithéliales vaginales et vulvaires, mais également anales. Ces dernières sont relativement fréquentes et constituent les lésions précurseurs du carcinome anal, qui provoquent également une zone de remaniement dans la région anale. La prévalence des carcinomes anaux augmente toujours et concerne tant les femmes que les hommes, principalement les hommes homosexuels. Il est conseillé aux hommes appartenant aux groupes à risque de passer des examens préventifs (frottis anaux, anoscopie). En consacrant davantage d'attention à ces éléments chez les groupes à risque, on pourrait sans doute contribuer à une prévention plus efficace du cancer.

Les HPV génitaux peuvent aussi donner lieu à des carcinomes oraux et laryngés, principalement lorsqu'ils sont associés à d'autres facteurs de risque, comme le tabagisme et l'abus d'alcool. Du reste, le tabagisme constitue aussi un facteur de risque du cancer du col de l'utérus. ■

Référence

1. Pour obtenir plus d'informations et consulter tous les articles et méta-analyses de référence au sujet de l'innocuité et des effets secondaires des vaccins anti-HPV, rendez-vous sur <http://www.vaxinfo.pro.be/spip.php?rubrique35&lang=fr>.
2. Données: laboratoire AML, Anvers

VOYAGEZ
L'ESTOMAC LÉGER !

sans
sommolence

Antimetil®

à base de gingembre



PETITS COMPRIMÉS faciles à avaler

50 mg d'extrait sec de **gingembre**
standardisé à 10% de gingérols



GOMMES À SUCER · Goût citron

25 mg d'extrait sec de **gingembre**
standardisé à 10% de gingérols



Votre santé par les plantes

Antimetil • 10,50€
CNK : 2697-373

Antimetil gom • 10,50€
CNK : 3361-615

www.antimetil.be



LES ONGLES EN ONCOLOGIE

RECONNAÎTRE ET PRENDRE EN CHARGE LES LÉSIONS: NI BANAL, NI TRIVIAL

D'après un entretien avec le Pr Robert Baran (dermatologue, Cannes)

Des progrès très importants ont été accomplis ces dernières années grâce à l'utilisation des nouvelles thérapeutiques dirigées spécifiquement contre certaines structures de la cellule tumorale. Toutefois, ces molécules remarquables ont en commun un tropisme toxique pour l'appareil unguéal, que limite l'utilisation de la réfrigération des extrémités. Les effets secondaires unguéaux des traitements anticancéreux sont fréquents. Ils doivent être connus afin de pouvoir informer les patients de leur éventuelle survenue et permettre ainsi de dispenser quelques mesures simples de prévention. Les reconnaître, c'est aussi détecter les plus graves d'entre eux, ceux qui requièrent des traitements spécifiques.

Les chimiothérapies anticancéreuses et les thérapies ciblées sont susceptibles d'entraîner des lésions de l'ongle et de la région unguéale. Certaines d'entre elles ne font l'objet d'aucune plainte et peuvent être constatées sur simple examen clinique alors que d'autres représentent un motif de consultation en médecine générale comme auprès du spécialiste, en raison de leur caractère inesthétique, voire douloureux.

- Fragilité unguéale avec amincissement de la tablette liée à une dysfonction de la matrice:
 - ongles en cuiller;
 - onychorrhexie ou fragilité des ongles s'accompagnant d'une série de petits sillons longitudinaux et parallèles de la partie superficielle de la tablette aboutissant à une fissuration du bord libre;
 - onychoschizie (dédoublage de l'ongle).
- Dyschromies unguéales: mélanonychies (ongles noirs), xanthonychies (ongles jaunes), leuconychies (ongles blancs).

- Onycholyse ou décollement de la tablette du lit unguéal.
- Erythème péri-unguéal.
- Douleurs unguéales, principalement à l'extrémité des doigts, avec une prédilection pour les gros orteils; elles s'accompagnent habituellement de:
 - paronychies,
 - ou de pseudo-granulomes et abcès pyogéniques, qui peuvent être très douloureux et générer une limitation fonctionnelle retentissant sur la qualité de vie.
- Xérose, pulpites, fissures.

INFORMER LES PATIENTS: INDISPENSABLE!

De nombreuses anomalies unguéales sont asymptomatiques et heureusement réversibles à l'arrêt du traitement. Elles inquiètent cependant souvent et inutilement le patient s'il est insuffisamment informé de ce possible effet secondaire. La plupart de ces effets sont transitoires et disparaissent à l'arrêt du traitement. Il existe également des mesures de prévention simples pouvant limiter

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Cacit® Vitamine D3 1000/880, granulé effervescent pour boisson. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Cacit® Vitamine D3 1000/880: carbonate de calcium 2500 mg (= 1000 mg ou 25 mmol de calcium élémentaire) et cholécalférol concentré 880 IU (= vitamine D3 22 µg) pour 1 sachet de 8 g. **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Cacit® Vitamine D3 1000/880 est une poudre effervescente de couleur blanche, qui donnent, après dissolution dans l'eau, une boisson semi-transparente au goût de citron. **4. DONNÉES CLINIQUES:**

4.1. Indications thérapeutiques: • Correction des déficiences combinées en calcium et vitamine D chez les personnes âgées. • Supplémentation de calcium et de vitamine D comme traitement adjuvant associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique. **4.2. Posologie et mode d'administration:** • Dosage: Cacit® Vitamine D3 1000/880: 1 sachet par jour • Mode d'administration Verser le contenu d'un sachet dans un verre, ajouter une bonne quantité d'eau, mélanger et boire immédiatement. **4.3. Contre-indications:** • Maladies et/ou états qui conduisent à une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie • Néphrolithiase • Hypervitaminose D • Une hypersensibilité connue à l'un ou à plusieurs des composants du produit (plus spécifiquement l'huile de soja) **4.8. Effets indésirables:** Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système organe et par fréquence. La fréquence est définie comme suit: Peu fréquent (> 1/1000, <1/100), Rare (> 1/10000, < 1/1000) • Troubles alimentaires et métaboliques: l'hypercalciurie et l'hypercalcémie sont peu fréquentes. • Affections du système gastro-intestinal: constipation, flatulences, nausées, maux d'estomac et diarrhée surviennent rarement. • Affections de la peau ou du derme: rarement des réactions comme le prurit, des démangeaisons, l'urticaire.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Teva Pharma Belgium S.A., Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Cacit® Vitamine D3 1000/880: BE179891 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION:** 09/05/1996 / 19/02/2006 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** Date de mise à jour du texte: 09/2016. Date d'approbation: 10/2016. **DÉLIVRANCE:** médicament non soumis à prescription.

* http://www.vilt.be/Belg_drinkt_te_weinig_melk

** Tang, Benjamin MP et al.(2007). Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. The Lancet, Volume 370, Issue 9588, 657 - 666.

Cacit Vitamine D3 1000/880
 30 sachets • PP: 18,59 €



Jour après jour, Cacit® laisse moins de place à l'ostéoporose



68 % des femmes belges ont un apport trop faible en calcium.*

Le calcium et la vitamine D3 agissent de manière préventive.**

**La compliance est clé,
parlez-en avec vos patients.**

Tableau 1:

Groupe d'étude d'une échelle d'évaluation des effets indésirables de l'EGFRI* (MASCC).

Effets indésirables	Légers (grade 1)	Modérés (grade 2)	Importants (grade 3)
Altérations unguéales	Onycholyse, accentuation du relief des lignes longitudinales, sillons transversaux ou absence de douleur	Onycholyse avec douleur légère à modérée, toute atteinte susceptible d'interférer avec les activités de la vie quotidienne (AVQ)**	Atteintes unguéales susceptibles d'interférer avec l'autonomie du patient***
Altérations des replis	Déchirure, absence, atteintes unguéales ou érythème des replis	Erythème sensible ou douloureux de la cuticule ou toute lésion des replis interférant avec les AVQ	Abcès péri-unguéal interférant avec l'autonomie du patient
Altération de l'extrémité de la dernière phalange	Xérose et/ou érythème indolore	Xérose et/ou érythème avec douleur légère à modérée ou piqûres, fissures ou toute lésion de l'extrémité interférant avec les AVQ	Lésions interférant avec l'autonomie du patient

* EGFRI: Epidermal Growth Factor (Receptor) Inhibitor

** AVQ: comprend la préparation des repas, les achats au marché, la manipulation de la monnaie...

*** Autonomie du patient: comporte la toilette, l'habillage et le déshabillage, le besoin d'une aide pour s'alimenter, utiliser les toilettes, faire son traitement mais sans astreinte au lit

leur apparition. D'autres par contre peuvent être très douloureux et altérer la qualité de vie des patients, notamment lors de traitements par taxanes ou par inhibiteurs de l'EGFR. Un traitement spécifique est alors nécessaire.

QUELQUES MESURES SIMPLES DE PRÉVENTION

Quelques mesures de protection et d'entretien simples peuvent être conseillées pour prévenir la toxicité unguéale et péri-unguéale des traitements anticancéreux:

- éviter les traumatismes, les frottements et les pressions sur l'ongle et la région péri-unguéale tels que les soins de manucure agressifs, la pose d'ongles artificiels, le refoulement et l'élimination des cuticules, l'onychophagie;
- protection des doigts par une double paire de gants (coton et vinyle par-dessus) en cas de contact prolongé avec l'eau, y compris pour l'épluchage des légumes, des fruits, et pour les shampoings;
- ne pas effectuer plus de trois toilettes des mains au savon par jour. Au-delà, il faut utiliser un lait de toilette suivi d'un essuyage immédiat dans une serviette éponge;
- éviter le contact avec les détergents, les produits toxiques pour les ongles (toluène, formaldéhyde, par exemple), l'utilisation de dissolvant et limiter l'usage des durcisseurs;
- limer les ongles régulièrement, en leur gardant une forme droite et en évitant qu'ils ne soient trop courts; lisser les bords avec une lime à ongles;
- appliquer quotidiennement des topiques émollients sur les cuticules et les régions péri-unguéales. Cependant, les vernis peuvent également limiter l'évaporation d'eau de la plaque ou tablette unguéale;

De nombreuses anomalies unguéales sont asymptomatiques et heureusement réversibles à l'arrêt du traitement. Elles inquiètent cependant souvent et inutilement le patient s'il est insuffisamment informé de ces possibles effets secondaires.

- porter des chaussettes en coton et un chaussant adapté;
- consulter un(e) pédicure pour une coupe d'ongle harmonieuse et prudente.

D'autres mesures peuvent être prises en complément afin de prévenir les complications spécifiques de certaines molécules. Ainsi, il est établi que le port de gants réfrigérés permet de limiter les onycholyses observées notamment sous taxanes.

IDENTIFIER ET TRAITER DE FAÇON APPROPRIÉE LES FORMES LES PLUS GRAVES

Les effets indésirables des thérapies ciblées méritent d'être classés selon une échelle d'évaluation élaborée par la MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*) ou Association multinationale de prise en charge du cancer (**Tableau 1**) afin de traiter chaque patient de façon la plus adéquate en fonction de l'importance des manifestations toxiques et de satisfaire ainsi les impératifs inhérents aux complications du traitement. ■

GARDASIL® 9
[Human Papillomavirus
9-valent Vaccine, Recombinant]

LE PREMIER VACCIN HPV 9-VALENT

Gardasil® 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes¹:

-  **lésions précancéreuses et cancers** du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin
-  **verrues génitales** (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques

GARDASIL® 9 EST UNE COMBINAISON DES 4 TYPES D'HPV INITIAUX DANS GARDASIL® AVEC 5 TYPES D'HPV ONCOGENES SUPPLEMENTAIRES^{1,2}

Avant de prescrire, veuillez consulter la notice scientifique complète.

HPV = Papillomavirus humain

▼ Ce 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** Gardasil® 9, suspension injectable. Gardasil® 9, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin Papillomavirus Humain 9-valent (recombinant, adsorbé). **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 dose (0,5 ml) contient environ : Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 6^{2,3} 30 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 11^{2,3} 40 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 16^{2,3} 60 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 18^{2,3} 40 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 31^{2,3} 20 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 33^{2,3} 20 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 45^{2,3} 20 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 52^{2,3} 20 microgrammes ; Protéine L1 de Papillomavirus Humain¹ de type 58^{2,3} 20 microgrammes. ¹ Papillomavirus Humain = HPV ; ² Protéine L1 sous la forme de pseudo particules virales produites sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (souche 1895)) par la technique de l'ADN recombinant ; ³ Adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,5 milligrammes) comme adjuvant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Suspension injectable. Suspension injectable en seringue préremplie. Liquide clair avec un précipité blanc. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Gardasil 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes : lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin ; verrues génitales (Condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques. Voir les rubriques 4.4 et 5.1 pour des informations importantes sur les données soutenant ces indications. Gardasil 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles. **4.2 Posologie et mode d'administration** **Posologie** **Sujets âgés de 9 à 14 ans inclus au moment de la première injection** Gardasil 9 peut être administré selon un schéma en 2 doses (voir rubrique 5.1). La deuxième dose doit être administrée entre 5 et 13 mois après la première dose. Si la deuxième dose est administrée moins de 5 mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée. Gardasil 9 peut être administré selon un schéma en 3 doses (à 0, 2, 6 mois). La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an. **Sujets âgés de 15 ans et plus au moment de la première injection** Gardasil 9 doit être administré selon un schéma en 3 doses (à 0, 2, 6 mois). La deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an. Gardasil 9 doit être utilisé selon les recommandations officielles. Il est recommandé aux sujets qui ont reçu une première dose de Gardasil 9 de terminer le schéma de vaccination avec Gardasil 9 (voir rubrique 4.4). La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie. Aucune étude utilisant un schéma mixte (interchangeabilité) de vaccins HPV n'a été réalisée avec Gardasil 9. Les sujets qui ont été précédemment vaccinés selon un schéma en 3 doses avec un vaccin HPV quadrivalent types 6, 11, 16 et 18 (Gardasil), ci-après appelé vaccin qHPV, peuvent recevoir 3 doses de Gardasil 9 (voir rubrique 5.1). **Population pédiatrique (enfants âgés de moins de 9 ans)** La tolérance et l'efficacité de Gardasil 9 chez les enfants âgés de moins de 9 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1). **Femmes âgées de plus de 27 ans ou plus** La tolérance et l'efficacité de Gardasil 9 chez les femmes âgées de 27 ans et plus n'ont pas été étudiées (voir rubrique 5.1). **Mode d'administration** Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le vaccin doit être injecté de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse. Gardasil 9 ne doit pas être injecté par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique. Le vaccin ne doit pas être mélangé, dans la même seringue, avec d'autres vaccins ou solutions. Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin listés dans la rubrique 6.1. Les sujets ayant présenté précédemment une hypersensibilité après une administration antérieure de Gardasil 9 ou du vaccin qHPV ne doivent pas recevoir Gardasil 9. **4.8 Effets indésirables A. Résumé du profil de tolérance** Dans 7 études cliniques, les sujets ont reçu Gardasil 9 le jour de leur inclusion et approximativement 2 mois et 6 mois plus tard. La tolérance a été évaluée en utilisant des carnets de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil 9. Un total de 15 776 sujets (10495 sujets âgés de 16 à 26 ans et 5 281 adolescent(els) âgés de 9 à 15 ans au moment de l'inclusion) ont reçu Gardasil 9. Quelques sujets (0,1 %) ont interrompu l'étude en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Gardasil 9 ont été des réactions au site d'injection (rapportées chez 84,8 % des vaccinés dans les 5 jours suivant un rendez-vous vaccinal) et des céphalées (rapportées chez 13,2 % des vaccinés dans les 15 jours suivant un rendez-vous vaccinal). Ces effets indésirables étaient en général d'intensité légère ou modérée. **B. Résumé tabulé des effets indésirables Etudes cliniques** Les effets indésirables considérés comme pouvant être liés à la vaccination ont été classés en fonction de leur fréquence. Les fréquences sont classées de la façon suivante : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Classe de Système organe/Fréquence/ Effets indésirables. **Affections du système nerveux** : Très fréquent : céphalées ; Fréquent : sensations vertigineuses. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : nausées. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent : au site d'injection : douleur, gonflement, érythème ; Fréquent : fièvre, fatigue, au site d'injection : prurit, ecchymose. Dans une étude clinique conduite chez 1 053 adolescent(els) âgés de 11 à 15 ans en bonne santé, l'administration concomitante de la première dose de Gardasil 9 avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux [acellulaire, multicomposé] et poliomyélique [inactivé] a montré qu'il y avait peu de réactions au site d'injection (gonflement, érythème), de céphalées et de fièvre rapportées. Les différences observées étaient < 10 % et chez la majorité des sujets, les événements indésirables étaient rapportés avec une intensité faible à modérée (voir rubrique 4.5). **Expérience après la mise sur le marché** Les événements indésirables suivants ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché du vaccin qHPV et pourraient également être observés avec Gardasil 9. L'expérience après la mise sur le marché concernant la tolérance du vaccin qHPV est pertinente pour Gardasil 9 puisque les 2 vaccins ont en commun des protéines L1 de 4 mêmes types d'HPV. Comme ces événements ont été rapportés spontanément à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir pour tous les événements un lien de cause à effet avec la vaccination. **Infections et infestations** : Cellulite au site d'injection. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Purpura thrombopénique idiopathique, lymphadénopathie. **Affections du système immunitaire** : Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, bronchospasme et urticaire. **Affections du système nerveux** : Encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques. **Affections gastro-intestinales** : Vomissements. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Arthralgies, myalgies. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Asthénie, frissons, malaise. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **en Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance. EUROSATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles. (Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be), **au Luxembourg** : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. Villa Louvigny – Allée Marconi. L-2120 Luxembourg. (Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** MSD vaccines, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, France **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/15/1007/001, EU/1/15/1007/002, EU/1/15/1007/003 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 10/06/2015 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 02/2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments : <http://www.ema.europa.eu> **DELIVRANCE** : uniquement sur prescription médicale.

Références : 1. Gardasil® 9: SPC 02/2017. 2. Gardasil® SPC 02/2017.

MSD Belgium SPRL Clos du Lynx, 5 / 1200 Bruxelles

VACC-1205903-0006 • Date of last revision: 03/2017.



URTICAIRE CHRONIQUE

UNE AFFAIRE DE MASTOCYTE IRRITABLE

Dr Dominique-Jean Bouilliez

L'urticaire chronique, définie par la présence d'une urticaire au moins 6 fois par semaine pendant plusieurs semaines, n'est pas une maladie allergique, mais une maladie inflammatoire chronique. La coexistence d'une atopie n'est pas exceptionnelle, ce qui implique qu'il faut rester vigilant et savoir distinguer les deux problèmes. Elle entraîne un cercle vicieux immunologique et clinique (les plaques engendrent du grattage, qui génère de l'urticaire et du stress, qui à son tour entraînera du grattage). Dans ce cadre, il faut une prise en charge globale avec des explications claires. Pour le clinicien, bien que les mécanismes intimes de l'urticaire chronique et de son aggravation apparaissent de plus en plus complexes, l'image d'un mastocyte irritable, chatouilleux, susceptible, reste valable pour expliquer la maladie au patient. Le point sur les fondamentaux de la maladie avec le Pr Frédéric Augéy (Vienne) et sur son traitement avec le Pr Angèle Soria (Paris), dans le cadre du Congrès Francophone d'Allergologie.

MÉCANISMES CELLULAIRES

Le mastocyte est la cellule clé de l'urticaire (1). Il comporte de nombreux récepteurs qui permettent soit une activation spécifique des antigènes, soit une activation non spécifique. Dans le premier cas, le mastocyte présente des récepteurs à haute affinité pour les IgE, les IgG, les complexes

immuns circulants et possède de nombreuses interactions avec les lymphocytes T (**Figure 1**). Quant à l'activation non spécifique, elle peut se faire par:

- les bactéries et les PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns* ou motifs moléculaires associés aux pathogènes);
- les récepteurs de type Toll (ou TLR);

- les anaphylatoxines, qui peuvent être activées via les récepteurs C5a;
- les protéines de la coagulation (thrombine, FVIIa);
- les récepteurs aux opiacés et à la codéine;
- les récepteurs aux sialogogues appelés aussi MGRPX2, connus depuis longtemps pour réagir à la substance P, la VIP, la somatostatine, certains médicaments de faible poids moléculaire comme les quinolones et le curare...

Quelle que soit la voie d'activation, celle-ci se déroule selon 3 phases:

- une phase immédiate avec libération par exocytose de médiateurs préformés (histamine, sérotonine, TNF- α) avec œdème et prurit;
- suivie 3-6 heures plus tard par une phase intermédiaire au cours de laquelle des leucotriènes et de la prostaglandine sont libérés;
- enfin, une phase tardive (6 heures plus tard) avec libération de cytokines et de chimiokines, parfois seules en cause (dans l'urticaire retardée à la pression).

L'activation non spécifique du mastocyte est beaucoup plus souvent la conjonction de plusieurs facteurs que sous l'influence d'un seul: individuels (génétiques), perturbateurs immunologiques (atopie, auto-anticorps) et présence de facteurs déclenchants ou aggravants exogènes ou endogènes. Ces facteurs ne doivent pas être confondus avec LA cause de l'urticaire.

Le mystère du basophile...

Plusieurs faits intriguent sur la fonction du basophile:

- il est hyporéactif en cas de stimulation par les IgE, ce qui contraste avec un relargage spontané accru d'histamine;
- tandis que la basopénie (connue depuis le début des années '60) est proportionnelle au score d'activité de l'urticaire.

Ces paradoxes ne sont cependant qu'apparents car on sait que le recrutement cutané des basophiles (et des éosinophiles) par les mastocytes pourrait dépendre de la prostaglandine D2 produite par les mastocytes activés, et qui se lie à son récepteur CRTH2 (*chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2*). Or des polymorphismes de la région promotrice du gène codant pour CRTH2 sont associés à des urticaires chroniques spontanées résistantes aux anti-H1 (2).

Quant à l'hyporéactivité, elle pourrait être liée à des altérations de la voie du récepteur de haute affinité aux IgE, le Fc ϵ RI, qui sont réversibles en période de rémission et indépendantes de la présence d'auto-anticorps anti-Fc ϵ RI (3).

Le polynucléaire éosinophile, amplificateur de la réaction inflammatoire dans les formes sévères d'urticaire

Lorsque l'urticaire est peu sévère, il y a très peu d'infiltrat cellulaire malgré la présence d'un œdème dermique. En revanche, dans les formes plus sévères, on constate une infiltration cellulaire polymorphe avec possible renforcement péri-vasculaire qui comporte la présence de lymphocytes CD4+Th1 et Th2 en proportions égales, ainsi que de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles (**Figure 2**) (4).

Il existe d'importantes interactions mastocytes-éosinophiles, ces derniers étant activés directement via leur récepteur de faible affinité aux IgE et qui entraîne la libération de la MBP (*major basic protein*) qui va activer la dégranulation, qui font de cette cellule un amplificateur très important des urticaires chroniques sévères (**Figure 3**) (5).

Activation de la coagulation: cause ou conséquence de la sévérité de l'urticaire?

Une fois dégranulé, le mastocyte libérera le TNF- α et de l'IL-1 et IL-6 qui augmenteront la CRP, avec augmentation du C3 et, par là, la surexpression de facteur tissulaire à la surface de l'éosinophile. Cette activation de l'éosinophile va activer la voie de la coagulation extrinsèque et produire des D-dimères et de la thrombine, un vasodilatateur direct, qui va se fixer sur le mastocyte.

Il existe donc un véritable cercle vicieux de l'inflammation, entretenu dans certains cas par un mécanisme de régulation endogène, notamment en cas de déficit en vitamine D, et qui pourrait être corrigé par une supplémentation (6).

Des marqueurs d'activité

Il existe des marqueurs intéressants de l'activité de l'urticaire chronique, la CRP étant la plus simple à mesurer (7) et dont le taux est corrélé avec la sévérité et la durée de l'urticaire. Les D-dimères sont un autre marqueur (8), leur augmentation témoignant souvent d'une faible réponse aux antihistaminiques (8). La MMP-9, les facteurs de dégradation de la fibrine, le fibrinogène, la prothrombine, l'IL-18, l'IL-13 et l'IL-31 ont également un rôle possible de marqueur à jouer (9). Ils sont cependant très peu utilisés en pratique.

Désordres immunologiques dans l'urticaire chronique: quels sont les facteurs qui fragilisent le mastocyte et le rendent «irritable»?

En dehors de l'accrochage des IgE sur le récepteur à faible affinité (Fc ϵ RI), il faut savoir que l'activation se fait par paliers, le dernier étant la dégranulation, avec deux mécanismes principaux de pré-activation:

Figure 1:

Mastocyte: récepteurs et activation.

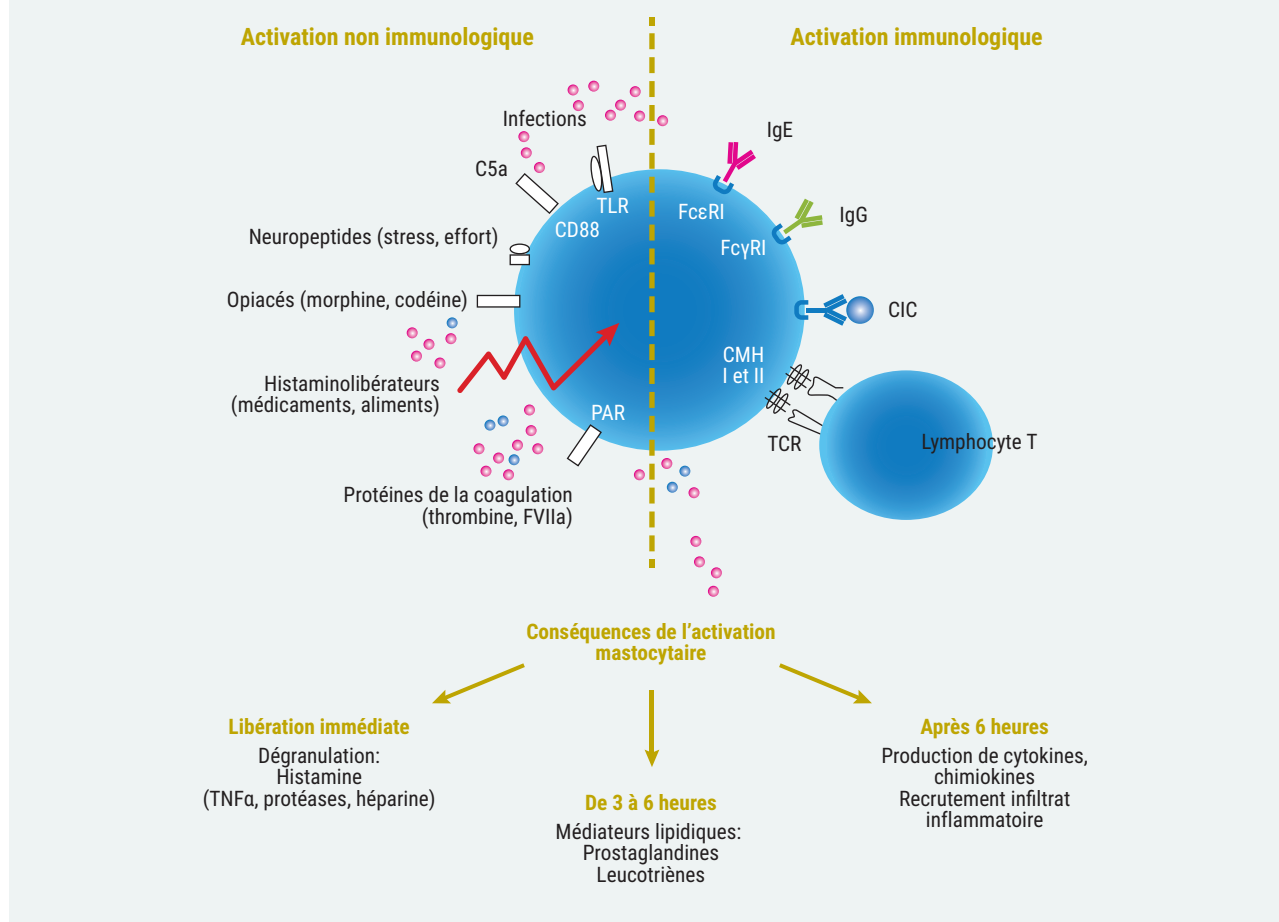
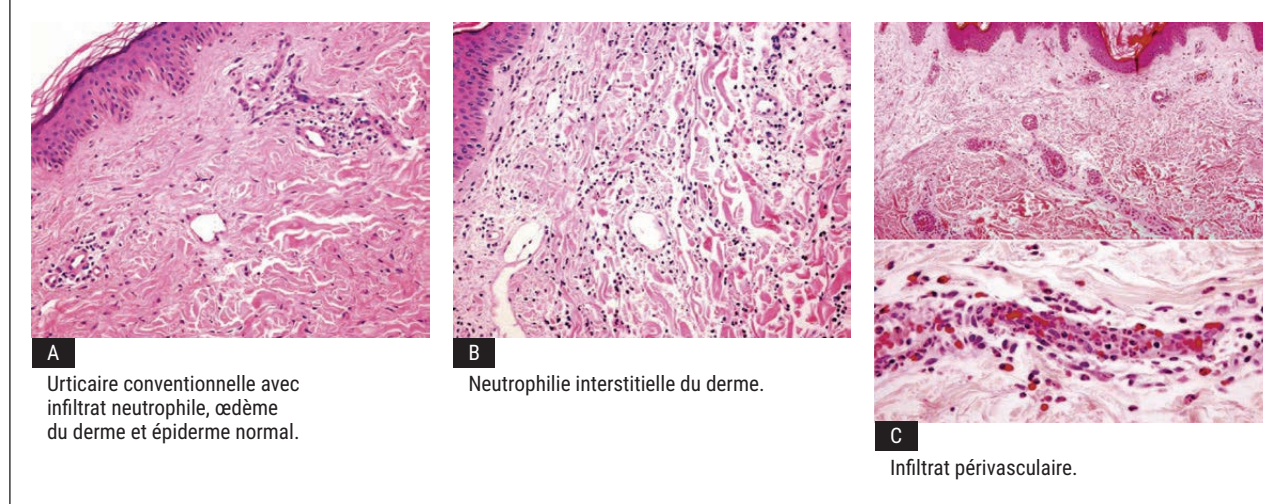


Figure 2:



- la fixation des IgE monomériques sur le FcεRI. Or les IgE sont augmentées chez les patients atopiques, ce qui signifie aussi que l'atopie participe à l'urticaire chronique. Cette fixation entraîne l'augmentation de l'expression de FcεRI, la diminution du seuil d'activation, l'augmentation du stock de médiateurs préformés et de la synthèse d'acide arachidonique, et la libération de cytokines (CSF, IL-1 et IL-6) et de chémokines sans dégranulation préalable;

- la fixation d'auto-anticorps sur le FcεRI ou sur les IgE (IgG1 et IgG3 anti- FcεRI, présents dans 40-45% des cas, et IgE anti-TPO, anti-DNA et bêta-galactosidase) qui pourraient jouer un rôle central car «hautement cytokinergiques».

Tous ces auto-anticorps peuvent provoquer un pontage des IgE et/ou l'agrégation de FcεRI, mais à un niveau insuffisant pour la dégranulation.

▼ Ce 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DENOMINATION DU MEDICAMENT Bellina 0,03mg/2 mg, comprimés pelliculés.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un comprimé pelliculé contient 0,030 mg d'éthinylestradiol et 2 mg d'acétate de chlormadinone. Excipient à effet notoire: 69,5 mg de lactose monohydraté.

INDICATION THERAPEUTIQUES
Contraception hormonale. La décision de prescrire Bellina doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Bellina en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie. Il convient de prendre un comprimé pelliculé à la même heure chaque jour (de préférence le soir) pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période d'interruption de sept jours pendant lesquels il n'y a pas de prise de comprimés ; des saignements de privation comparables aux règles surviennent généralement deux à quatre jours après la prise du dernier comprimé pelliculé. Après la période d'interruption de sept jours, il convient de recommencer à prendre le médicament en passant à la plaquette suivante de Bellina, que les saignements aient cessé ou non. Les comprimés pelliculés doivent être extraits de la plaquette à l'endroit qui porte le nom du jour de la semaine correspondant et avalés entiers, si nécessaire avec un peu de liquide. Les comprimés pelliculés doivent être pris chaque jour en suivant le sens de la flèche. Début de la prise des comprimés pelliculés.

En l'absence d'utilisation antérieure d'un contraceptif hormonal (pendant le dernier cycle menstruel) Le premier comprimé pelliculé sera pris le premier jour du cycle naturel de la patiente, c.-à-d. le premier jour de l'apparition des règles. Si le premier comprimé pelliculé est pris le premier jour des règles, la contraception est assurée dès le premier jour d'utilisation et est maintenue durant la période d'interruption de sept jours. Le premier comprimé pelliculé peut également être pris entre le 2^e et le 5^e jour des règles, que les saignements aient cessé ou non. Dans ce cas, des mesures mécaniques supplémentaires de contraception doivent être prises pendant les sept premiers jours d'utilisation. Si les règles ont débuté plus de cinq jours plus tôt, la patiente doit recevoir pour instruction d'attendre les règles suivantes avant de commencer à prendre Bellina.

Passage d'un autre contraceptif hormonal à Bellina Après la prise d'un autre contraceptif hormonal combiné La patiente commencera à prendre Bellina le jour qui suit la période d'interruption habituelle sans comprimé ou de prise des comprimés placebo du contraceptif hormonal combiné précédent.

Après la prise d'une pilule progestative pure (« PPP ») Le premier comprimé pelliculé de Bellina sera pris le jour qui suit l'arrêt de la pilule progestative pure. Pendant les sept premiers jours, il convient d'utiliser des mesures mécaniques supplémentaires de contraception.

Après l'utilisation de contraceptifs hormonaux injectables ou d'un implant La prise de Bellina peut commencer le jour-même du retrait de l'implant ou le jour de la prochaine injection prévue. Pendant les sept premiers jours, il convient d'utiliser des mesures mécaniques supplémentaires de contraception.

Après une fausse couche ou un avortement au cours du premier trimestre Après une fausse couche ou un avortement au cours du premier trimestre de grossesse, la prise de Bellina peut commencer immédiatement. Dans ce cas, aucune autre mesure contraceptive n'est nécessaire.

Après un accouchement, une fausse couche ou un avortement au cours du deuxième trimestre Les femmes qui n'allaitent pas peuvent commencer à prendre le médicament 21 à 28 jours après l'accouchement ; dans ce cas, aucune mesure mécanique supplémentaire de contraception n'est nécessaire. Si le traitement commence plus de 28 jours après l'accouchement, des mesures mécaniques supplémentaires de contraception sont nécessaires pendant les sept premiers jours. Si la patiente a déjà eu des rapports sexuels, elle doit exclure la présence d'une grossesse, ou attendre les règles suivantes, avant de commencer le traitement.

Allaitement Bellina ne doit pas être pris par les femmes qui allaitent. Après l'arrêt de Bellina Après l'arrêt de Bellina, le cycle en cours peut être prolongé d'une semaine environ. Prise irrégulière des comprimés. Si une utilisatrice a oublié de prendre un comprimé pelliculé, mais le prend dans les 12 heures qui suivent, aucune autre mesure contraceptive n'est nécessaire. Les utilisatrices doivent continuer à prendre leurs comprimés pelliculés comme d'habitude. Si l'intervalle de temps habituel entre les prises est dépassé de plus de 12 heures, la protection contraceptive peut être réduite. La conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés doit être guidée par les deux règles de base suivantes : 1. la prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours. 2. 7 jours de prise interrompue des comprimés sont nécessaires pour atteindre une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophys-o-ovarien. Le dernier comprimé pelliculé

oublié doit être pris immédiatement, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Les autres comprimés pelliculés doivent être pris comme d'habitude. En plus de cela, d'autres méthodes mécaniques de contraception, p. ex. les préservatifs, doivent être utilisés pendant les sept jours qui suivent. Si des comprimés ont été oubliés pendant la 1^{re} semaine du cycle et que la patiente a eu des rapports sexuels dans les sept jours précédant l'oubli (y compris pendant la période d'interruption), la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés

de grossesse. Instructions en cas de vomissements ou de diarrhée Si des vomissements surviennent dans les 4 heures qui suivent la prise des comprimés, ou si une diarrhée sévère apparaît, l'absorption peut être incomplète et une contraception fiable n'est plus garantie. Dans ce cas, il convient de suivre les instructions de la section « Prise irrégulière des comprimés » (voir ci-dessus). La prise de Bellina doit être poursuivie. Comment retarder les saignements de privation Pour retarder ses règles, la patiente doit entamer directement une autre plaquette de Bellina sans période d'interruption. Cette

présente des saignements intermenstruels ou du spotting pendant la prise de la plaquette suivante est élevé (tout comme lors du report des règles).

CONTRE-INDICATIONS Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. La prise de Bellina devra être interrompue immédiatement si l'une des affections suivantes survient pendant son utilisation : Perte de maîtrise d'un diabète sucré. Hypertension non maîtrisée ou élévation significative de la tension artérielle (valeurs constamment supérieures à 140/90 mm Hg). Présence ou risque de

artérielle (TEA) Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IMI] ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine). Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]). Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides

3x21 PP 24,95€
6x21 PP 39,95€
13x21 PP 69,47€

présence de tumeurs hépatiques. Douleur épigastrique sévère, hypertrophie du foie ou symptômes d'une hémorragie intra-abdominale. Première apparition ou réapparition de porphyrie (les trois formes, plus particulièrement la porphyrie acquise). Présence ou antécédent de tumeurs malignes hormono-sensibles, p. ex. du sein ou de l'utérus. Troubles graves du métabolisme lipidique. Pancréatite ou antécédent de pancréatite, si elle est associée à une hypertriglycéridémie sévère. Première occurrence de symptômes d'une céphalée migraineuse ou fréquence accrue de céphalées inhabituellement sévères. Troubles sensoriels aigus, notamment troubles de la vue ou de l'audition. Troubles moteurs (en particulier, parésie). Crises d'épilepsie répétées. Dépression sévère. Aggravation d'une otosclérose pendant les grossesses antérieures. Aménorrhées inexplicables. Hyperplasie endométriale. Saignements génitaux inexplicables. Hypersensibilité aux substances actives (acétate de chlormadinone, éthinylestradiol) ou à l'un des excipients. Un facteur de risque important ou des facteurs de risque multiples de thrombose artérielle ou veineuse peuvent constituer une contre-indication.

EFFETS INDESIRABLES
a) Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques (> 20%) sont : saignements intermenstruels, spotting, céphalées et douleurs mammaires. Les saignements irréguliers diminuent habituellement avec la durée de la prise de Bellina. b) Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de Bellina dans une étude clinique chez 1629 femmes. **Très fréquent ≥ 1/10** : état dépressif, nervosité, irritabilité, vertige, migraine (avec ou sans aggravation), troubles visuels, Vomissements, acné, sensation de lourdeur. **Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)** : candidose vaginale, adéno-fibrome du sein, hypersensibilité médicamenteuse (y compris réactions allergiques cutanées), dyslipidémie, incluant hypertriglycéridémie diminution de la libido, douleur abdominale, ballonnements et diarrhées, troubles de la pigmentation, chloasma, alopecie, sécheresse cutanée, douleur. **Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)** : Vulvo-vaginite, augmentation de l'appétit, Conjonctivite, intolérance aux lentilles de contact, perte soudaine de l'audition, acouphènes, hypertension, hypotension, collapsus cardiovasculaire, varices, thromboses veineuses, thrombo-embolie veineuse (TEV) ou artérielle (TEA), urticaire, eczéma, érythème, prurit, aggravation de psoriasis, hypertrichose, hypertrophie mammaire, ménorragie, syndrome prémenstruel. **Très rare (< 1/10 000)** : érythème noueux.

Description de certains effets indésirables particuliers Les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés chez des femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 2 mg d'acétate de chlormadinone : Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC. Une augmentation du risque de troubles de la voie biliaire principale a été rapportée dans plusieurs études lors de l'utilisation de CHC au long cours. De rares cas de tumeurs hépatiques bénignes, et très rarement, malignes, ont été rapportés lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux et dans des cas isolés une hémorragie intra-abdominale menaçant le pronostic vital a été observée. Aggravation de maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn, colite ulcéreuse). Pour les autres effets indésirables graves tels que cancer du col de l'utérus ou du sein. Interactions Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être la conséquence d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATS II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet : www.afmmps.be e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmmps.be Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicaments/index.html>

86291/FR, date of creation 04-2017, E.R. Isabelle De Walsche, Diegem

Simply me...

Original contraceptif oral, au prix d'un générique

... a beautiful experience

Bellina®
30 µg éthinylestradiol + 2 mg acétate de chlormadinone

Beauté visible pour la majorité de vos patientes^{1,2}

1 Schramm G., Steffens D., A 12-monthevaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties; Contraception 2003, 67, 305–312
2 RCP Bellina®



GEDEON RICHTER
serving women since 1901

oublis est important et plus ces oublis sont proches de la période d'interruption habituelle, plus le risque de grossesse est élevé. Si la plaquette en cours contient moins de sept comprimés, la plaquette suivante de Bellina doit être entamée dès que la plaquette en cours est terminée, en d'autres termes il ne doit pas y avoir de période d'interruption entre les deux plaquettes. Il n'y aura probablement pas de saignements de privation normaux avant la fin de la deuxième plaquette ; toutefois, des saignements intermenstruels ou du spotting peuvent survenir fréquemment pendant la prise des comprimés. Si aucun saignement de privation ne survient après la fin de la deuxième plaquette, il faut réaliser un test

prolongation de l'utilisation peut être poursuivie aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Pendant cette période de prolongation, la patiente peut présenter des saignements intermenstruels ou du spotting. La prise normale de Bellina reprend ensuite après la période d'interruption habituelle de 7 jours. Pour déplacer le début des règles à un autre jour de la semaine que celui auquel la femme est habituée dans le schéma d'administration en cours, le médecin peut lui conseiller de réduire la prochaine période d'interruption d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus que l'absence de saignements de privation et qu'elle

thrombo-embolie veineuse (TEV) Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]). Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCA) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S. Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée. Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque. Présence ou risque de thrombo-embolie

(anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique). Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux. Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque sévère tel que : diabète avec symptômes vasculaires, hypertension artérielle sévère, dyslipoprotéinémie sévère, Hépatite, ictère, anomalies de la fonction hépatique, tant que les tests fonctionnels hépatiques ne se sont pas normalisés. Prurit généralisé, cholestase, en particulier lors d'une grossesse ou d'un traitement par œstrogènes antérieur. Maladie de Dubin-Johnson, maladie de Rotor, troubles de l'écoulement biliaire. Antécédents ou

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest, Hongrie **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE352554 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 05/2016. **Sur prescription médicale**

Figure 3:

Interactions entre mastocyte et éosinophile.

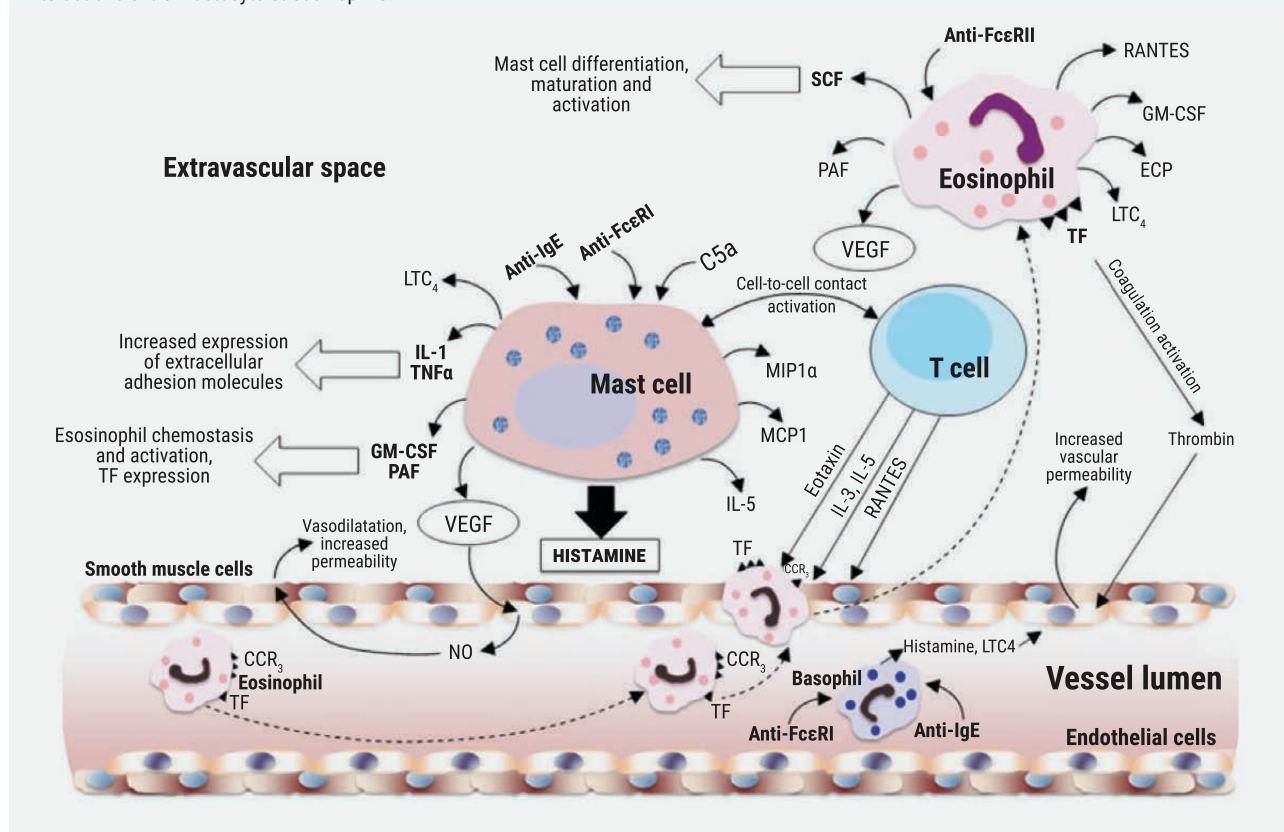
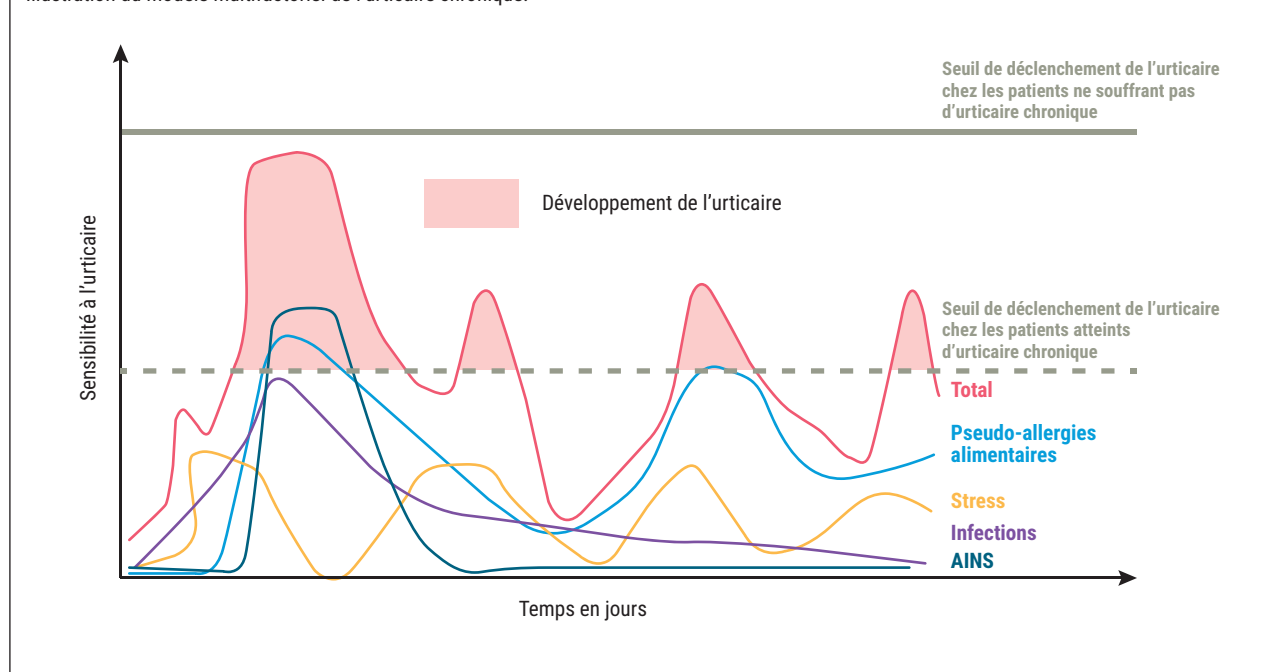


Figure 4:

Illustration du modèle multifactoriel de l'urticaire chronique.



In fine, la question se pose encore de savoir si on a affaire à un mastocyte fragile (notamment par défaut génétique des voies de transduction) ou plutôt à un mastocyte fragilisé par les auto-anticorps, les stimulations allergéniques...? C'est cette dernière hypothèse qui tient la corde actuellement (10).

MÉCANISMES CLINIQUES

La génétique de l'urticaire a été très peu étudiée et aucun schéma clair d'hérédité n'a été retrouvé, même si, dans une étude portant sur 1.308 patients, les parents au premier

Quels examens complémentaires?

- Aucun examen n'est utile pour le diagnostic positif et étiologique d'une urticaire chronique.
- Lorsqu'elle est typique, sans signes associés et sensible aux antihistaminiques, un seul examen systématisé paraît utile pour en mesurer la sévérité: la formule sanguine avec dosage de la CRP.
- Il faudra rechercher un diagnostic différentiel lorsque des signes d'orientation existent (pour une urticaire systémique, un angio-œdème héréditaire) ou en cas de pathologies associées (thyroïdite, atopie).
- En cas d'urticaire chronique physique, on effectuera des tests physiques et on recherchera une cryopathie et une anaphylaxie d'effort.
- Le rôle précis des marqueurs pronostiques reste encore à préciser.

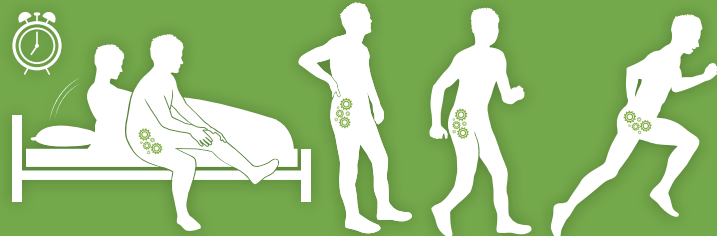
Pauliune Parlong (Grenoble)

degré avaient 8 fois plus de risque d'urticaire chronique. Mais cela ne représente au total qu'un risque de 4%... (11). La même étude a montré qu'en cas d'histoire familiale positive, le test au sérum autologue était positif dans 96% des cas, signifiant la capacité de développer des auto-anticorps.

Il existe un modèle conceptuel pour la compréhension de l'urticaire chronique: chez les patients sains, le seuil de déclenchement de l'urticaire est trop élevé pour développer des symptômes. Par contre, chez les patients atteints d'urticaire chronique, ce seuil se situe à un niveau où l'urticaire peut être induite facilement par un ou plusieurs facteurs aggravants (AINS, infections, stress, aliments, froid, facteurs hormonaux...) agissant séparément ou ensemble (le plus souvent, car de nombreux facteurs aggravants seuls n'impliquent pas le déclenchement de l'urticaire mais peuvent participer à son évolution) (**Figure 4**) (12):

- concernant les hormones, leur importance est probablement très faible, même si le *sex ratio* de l'urticaire chronique est de 2/1 en faveur de la femme. On sait cependant que les estrogènes augmentent expérimentalement la libération d'histamine par les mastocytes (qui possèdent des récepteurs aux estrogènes), l'effet de la progestérone étant controversé;
- en cas d'infection, il existe une activation directe du mastocyte par activation des récepteurs TLR, ce qui pourrait expliquer l'implication de Hp, qui multiplie par 1,36 le risque d'urticaire, son éradication apparaissant bénéfique. L'hypothèse est que Hp favorise la production de médiateurs vasodilatateurs (dont le NO) et/ou d'auto-anticorps IgG (13);

NOUVEAU



VOS PATIENTS
ONT DU MAL À MAINTENIR
DES ARTICULATIONS SOUPLES?

1 GÉLULE/JOUR



- ✓ à base de NPT501™:
un extrait de gingembre & curcuma
- ✓ avec une bio-disponibilité supérieure

NPT501:
150 mg gingembre + 42 mg de curcuma

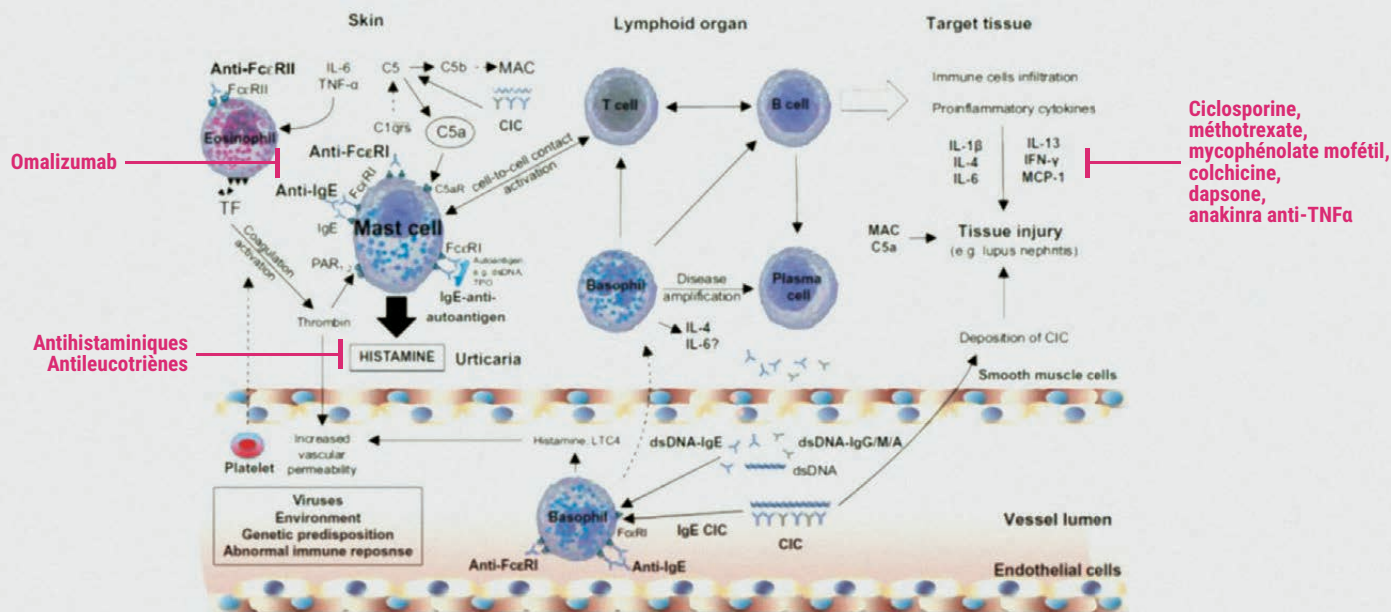
Plus d'information?

Contactez Vemedia Consumer Health:
contact@vemedia.be ou 09/2962149.

OSTEOPLUS
continuez à bouger en toute liberté

Figure 5:

Urticaire chronique: cibles thérapeutiques.



- concernant les facteurs alimentaires, on sait que la consommation d'aliments riches en amines biogènes et donc histamino-libérateurs (fraises, fromages fermentés, vin blanc, charcuterie, crustacés, café, tabac, additifs...) peut mimer une allergie alimentaire. Certains patients relatent cependant des épisodes qui surviennent plusieurs heures après une ingestion en faible quantité. Cela dit, l'allergie alimentaire n'est pas la cause de l'urticaire chronique. L'atopie est plus fréquente dans l'urticaire chronique, ce qui explique une coexistence non exceptionnelle. Il faut donc être très attentif au moment de l'interrogatoire, notamment sur les délais d'apparition de la réaction, sur les signes d'anaphylaxie et sur les facteurs associés éventuels.

EN PRATIQUE, QUEL(S) TRAITEMENT(S)?

Plusieurs molécules ont été étudiées. Elles agissent essentiellement sur 3 des voies d'activation: les mastocytes, les éosinophiles ou les cytokines et chémokines par immunosuppression classique ou ciblée (**Figure 5**) (14). Leur place respective dans la prise en charge de l'urticaire a été revue récemment dans un article de consensus (15).

Pratiquement, les antihistaminiques de dernière génération doivent être utilisés en première intention. On en augmentera la dose jusqu'à 4 fois la dose de départ (avec pour seule limite la sédation) si les symptômes persistent plus de 2 semaines. On obtiendra ainsi un taux de réussite de 70 à 80%. Enfin, en 3^e ligne et en cas de persistance des symptômes, on ajoutera de l'omalizumab, de la ciclosporine A ou du montélukast pour une période de 10 jours maximum. En cas d'exacerbation, des corticostéroïdes peuvent être ajoutés durant de courtes périodes afin d'éviter une corticodépendance, un

rebond de la maladie ou une résistance aux antihistaminiques. «Cela dit, signale Angèle Soria (Hôpital Tenon, Paris), avant de parler d'échec, il faut d'abord s'assurer qu'il s'agit bien d'une urticaire chronique, ensuite identifier et éliminer les éventuels facteurs aggravants, enfin vérifier l'observance.»

Les autres traitements n'ont pas encore fait la preuve formelle de leur efficacité. La place du méthotrexate et de la ciclosporine reste cependant encore à préciser, tandis que de nouvelles molécules telles que le ligelizumab (un anticorps anti-IgE de haute affinité) sont en cours de développement.

Quoi qu'il en soit, il faut retenir que le schéma thérapeutique doit être individualisé et accompagné d'une éducation thérapeutique qui permette d'intégrer les objectifs du traitement, à savoir:

- une bonne qualité de vie du point de vue du patient,
- un beau niveau de rémission, qui ne doit pas être nécessairement complète (il n'existe aucun traitement curatif),
- une rémission spontanée, qui se produit dans la majorité des cas. ■

Références

1. Nosbaum A, et al. Ann Dermatol Venerol 2014;141 Suppl 3:S559-64.
2. Oliver T, et al. J Allergy Clin Immunol 2016;137(1):304-6.
3. Onakis B, et al. J Allergy Clin Immunol 2007;119(2):441-8. Epub 2006 Nov 27.
4. Llamas-Velasco M, et al. Actas Dermosifiliogr 2012;103(6):511-9.
5. Tedeschi A, et al. Allergy 2014;69(6):683-91.
6. Woo Y, et al. Ann Dermatol 2015;27(4):423-30.
7. Rabelo-Filardi R, et al. Int Arch Allergy Immunol 2013;161(3):197-204.
8. Asero R. J Allergy Clin Immunol 2013;132(4):983-6.
9. Kasperska-Zajac A, et al. Int J Dermatol 2013;52(3):309-10.
10. Chang T, et al. J Allergy Clin Immunol 2015;135(2):337-42.
11. Asero R. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(2):195-6.
12. Maurer M, et al. Allergy 2011;66(3):317-30.
13. Gu H, et al. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:486974.
14. Kolkhir P, et al. Clin Exp Allergy 2016;46(2):275-87.
15. Zuberbier T, et al. Allergy 2014;69(7):868-87.

NEW

DynaTonic energy+
devient

DYNATONIC®

Rechargez
vos batteries



DynaTonic multivit
devient

DYNAVIT®

Gardez la forme
jour après jour



Aide à réduire la fatigue*.
Aide à augmenter l'énergie
physique & intellectuelle**.

Constituez vos réserves en
vitamines & minéraux.
Gardez la forme grâce au ginseng.

* grâce aux vitamines B6, C et au magnésium

** grâce au guarana et au ginseng



LE POINT SUR 40 ANS DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

PARTIE I: LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE EN CAS D'OBÉSITÉ ET DE STÉATOSE

Dr Martin Cordemans

Ce dossier fait suite à un symposium international de pointe, consacré à la transplantation hépatique, qui s'est tenu fin 2016 à Bruxelles. Il s'agissait également du symposium d'adieu du Pr Jan Lerut, chirurgien érudit et talentueux qui s'est investi sans relâche dans la création de l'unité de transplantation abdominale aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Il s'est aussi surtout porté garant durant 40 ans de la prise en charge intégrale de ses patients transplantés du foie. Un homme extrêmement attachant, de la «vieille école», mais avec de nouvelles idées rafraîchissantes, qui, fort d'un esprit très libéral, a envisagé l'avenir dans sa spécialité. Nous lui souhaitons un heureux éméritat et avons sélectionné pour vous les sujets les plus intéressants de cette réunion très réussie.



Pr Em Jan Lerut

Le Pr Julie Heimbach, chef du programme de transplantation à la *Mayo Clinic* de Rochester (Etats-Unis), a montré d'emblée que l'onde d'obésité que nous connaissons depuis maintenant 20 ans est effectivement une véritable pandémie qui touche également la Belgique (**Figure 1**). A l'échelle mondiale, le pourcentage d'obèses (l'obésité étant définie comme un IMC > 30) a doublé depuis 1980, de sorte que nous avons actuellement atteint le chiffre hallucinant de 600 millions d'adultes obèses.

STÉATOHÉPATITE NON ALCOOLIQUE

Il faut bien réaliser que 2/3 de ces adultes obèses présentent une stéatose hépatique, parmi lesquels 1/3



Pr Julie Heimbach

connaît une progression vers une stéatohépatite. Dans ce groupe, 5 à 15% des patients évoluent vers le stade de cirrhose hépatique. Le facteur de risque majeur pour un décès d'origine hépatique est la fibrose hépatique. La fibrose hépatique non alcoolique (*Non-Alcoholic Fibrotic Liver Disease* ou NAFLD) est responsable de 59% des cas de carcinome hépatocellulaire (CHC). Un CHC peut donc également survenir en l'absence de cirrhose hépatique. Une stéatohépatite non alcoolique (NASH) et bien évidemment l'apparition d'une tumeur hépatique sont une indication de transplantation hépatique (TH). Actuellement, ceci est devenu le troisième principal motif de transplantation aux Etats-Unis, après l'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) et les hépatopathies d'origine alcoolique (ALD) (**Figure 2**) (1). L'importance relative de cette pathologie va encore augmenter, étant donné que l'indication liée au HCV va clairement diminuer suite à l'apparition de nouveaux traitements médicamenteux très efficaces représentés par les antiviraux à action directe.

Jusqu'il y a 10 ans, le résultat d'une TH était nettement moins bon chez les patients obèses que chez les patients non obèses. Actuellement, la survie ne diffère plus de manière significative, en raison de l'amélioration des méthodes de sélection. Par contre, le fait que les obèses

Figure 1:

Le pourcentage d'obésité dans le monde.

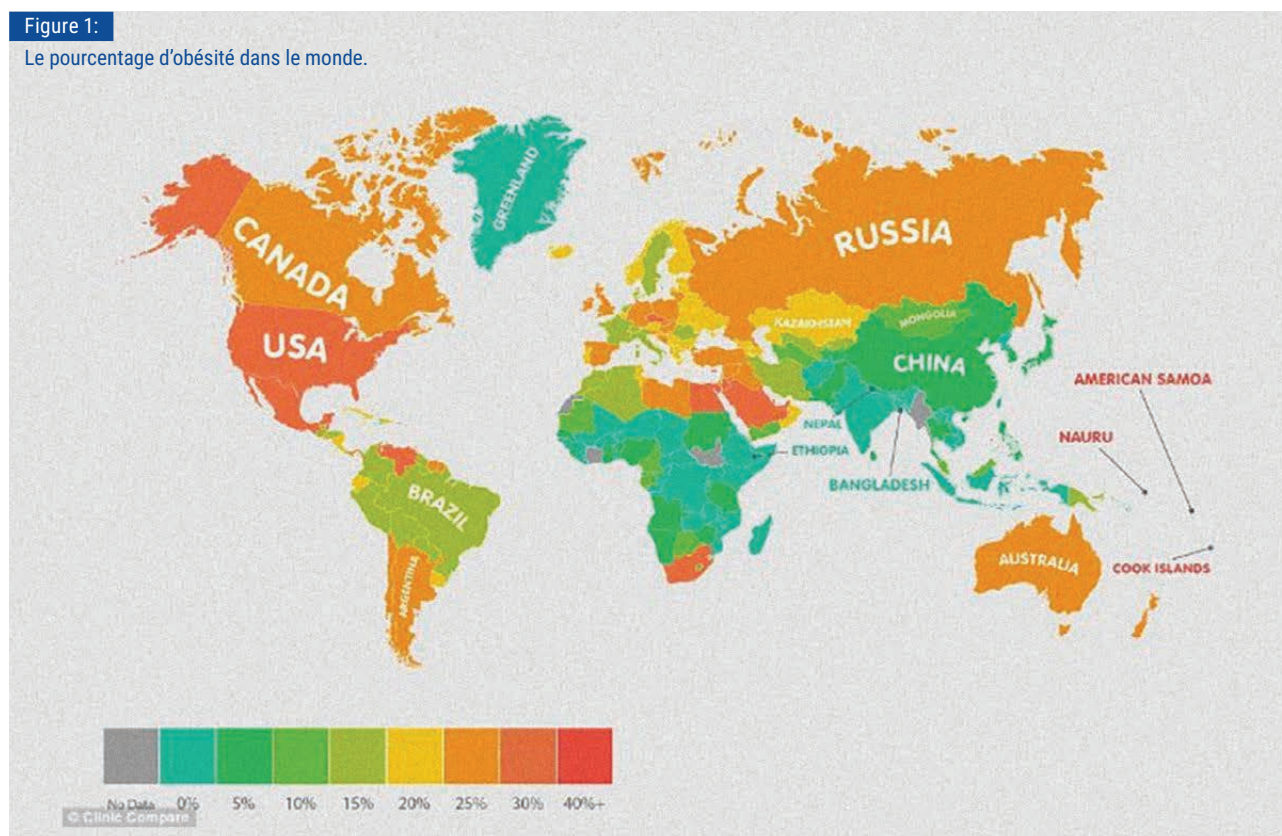
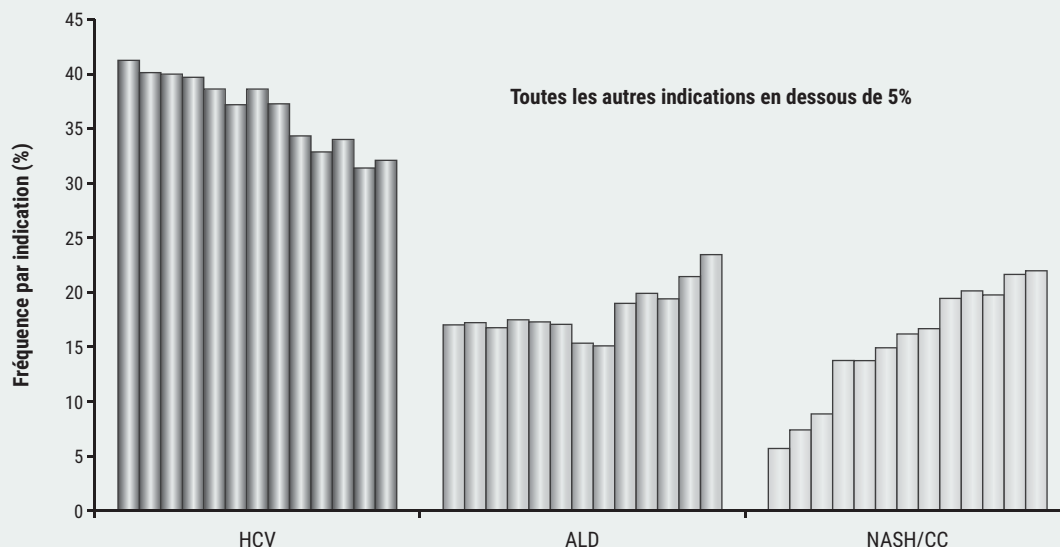


Figure 2:

Indications pour une transplantation hépatique (2002-2014).



présentent davantage de complications, tant pendant l'intervention qu'après celle-ci, reste une différence évidente. La durée de l'intervention est significativement plus longue, les pertes sanguines sont significativement plus importantes et le séjour aux soins intensifs est plus long, tout comme la durée de l'hospitalisation en général. On note également davantage de complications entraînant une perte de l'organe transplanté (sans grandes répercussions sur la survie globale des patients) (**Figure 3**) (2).

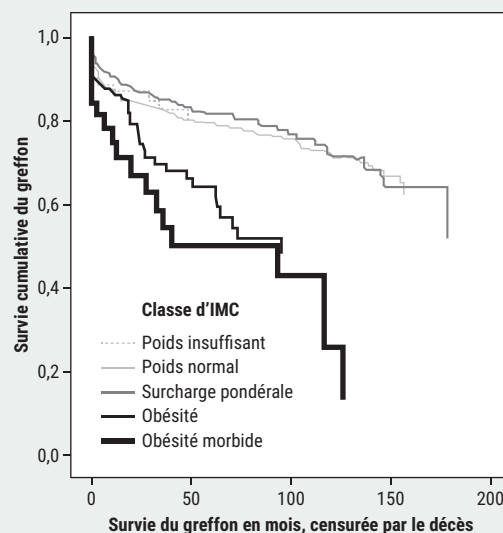
L'obésité conduit souvent au diabète. Les greffés obèses souffrant de diabète de type 2 obtiennent de moins bons résultats en termes de survie totale après une TH que les autres groupes. Cette différence se marque déjà rapidement après la TH, et les courbes continuent à diverger au cours des années qui suivent. Un autre problème chez ces greffés du foie obèses est le fait qu'on observe souvent une récurrence de NASH, par ailleurs très rapide (le plus souvent dans l'année suivant la TH).

TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ ET TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

L'équipe de la *Mayo Clinic* propose ici une solution innovante, mais qui coule de source. Différentes études ont montré à plusieurs reprises que la stéatose, la stéato-hépatite et même la fibrose sont réversibles si elles sont la conséquence de l'obésité. En cas de perte de plus de 10% du poids corporel, on a démontré une régression complète (100%) de la stéatose non alcoolique (NAS), une régression à 90% de la NASH et une diminution de 45% d'une fibrose hépatique déjà existante (3). Une perte de moins de 5% du poids corporel total générerait un effet nettement moins marqué: 32% en cas de NAS, 10% en cas de NASH et 16% en cas de NAFLD. Malheureusement, en

Figure 3:

Influence de l'obésité sur la perte de l'allogreffe.

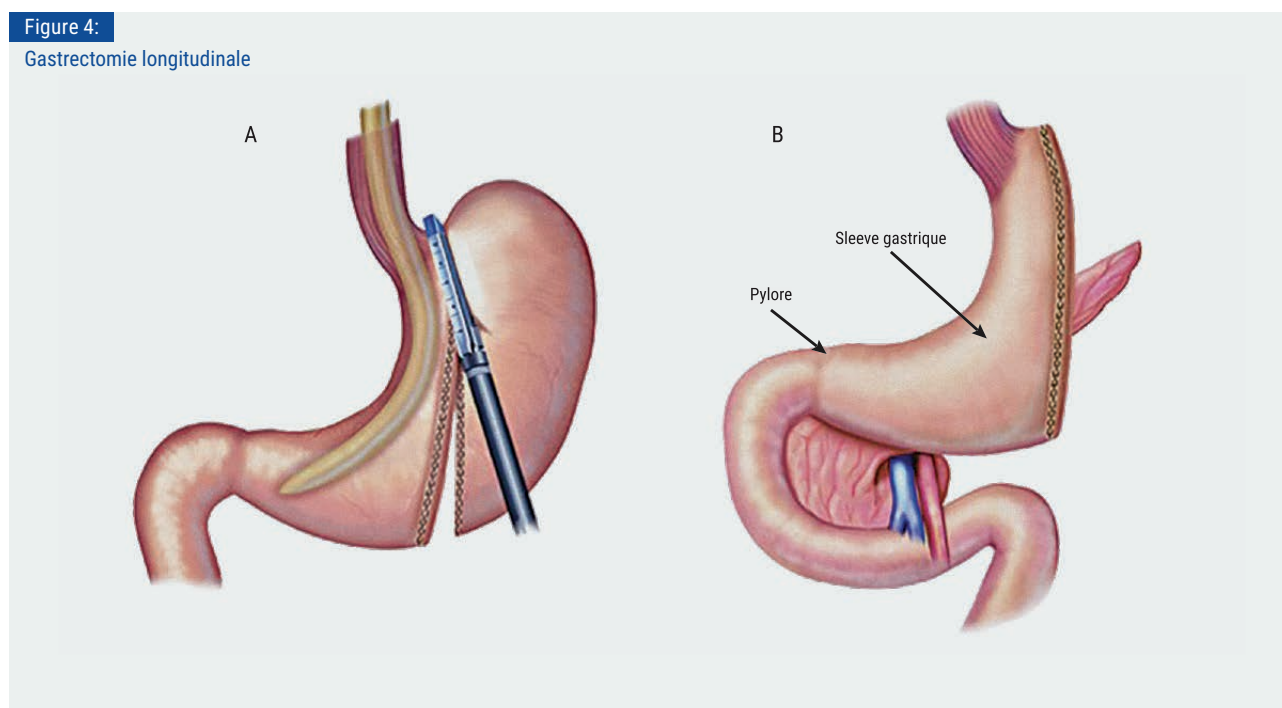


cas d'obésité morbide, une chirurgie bariatrique est souvent nécessaire pour atteindre ce résultat. Si son efficacité est clairement prouvée, y compris à plus long terme, le résultat dépend de la technique utilisée, allant d'une perte de 15% du poids corporel après un banding gastrique à environ 30% en cas de bypass.

Il ressort de 5 études que la chirurgie bariatrique est efficace et sûre chez des patients sélectionnés souffrant de cirrhose compensée (classe Child-Pugh A), tandis qu'elle ne donne pas de bons résultats chez les patients souffrant de cirrhose décompensée (classes Child-Pugh B et C), tant avant la TH qu'après celle-ci. La seule solution consiste

Figure 4:

Gastrectomie longitudinale



dès lors à pratiquer ce type d'intervention en même temps que la TH. Chez les patients obèses ayant un IMC > 35 qui doivent subir une TH, on essaie toujours d'amener cette valeur en dessous de 35, au moyen d'un régime associé à une adaptation du style de vie et à la pratique d'exercice physique. En cas d'échec, on peut opter pour une gastrectomie longitudinale, pratiquée en même temps que la TH, chez des patients soigneusement sélectionnés, souffrant d'une hépatopathie terminale, et ayant un IMC > 35 et un score MELD élevé (**Figure 4**). Cette intervention est assez simple d'un point de vue technique, et elle entraîne une perte pondérale un peu plus lente qu'un bypass, sans toutefois provoquer de malabsorption. Dans l'étude de la *Mayo Clinic*, l'IMC moyen est passé de 45 au moment de la TH à 31 en moyenne, 3 ans après. L'intervention simultanée entraînait également une diminution significative de l'insulinorésistance par rapport à la situation avant l'intervention (4).

Take-home messages

1. L'obésité induit des hépatopathies (NAS, NASH, NAFLD).
2. Les patients obèses développent davantage de complications, tant pendant la TH qu'après. La survie à plus long terme après la TH est hypothéquée par l'obésité et ses complications.
3. Avant la transplantation, il faut toujours tenter de réduire le poids, jusqu'à un IMC inférieur à 35, et ce au moyen de la prise en charge non chirurgicale classique.
4. Si l'IMC reste > 35 et si une transplantation hépatique est nécessaire, on peut pratiquer conjointement une gastrectomie longitudinale, avec de bons résultats.

BELLOZAL

PARTIE II: TRANSPLANTATION HÉPATIQUE EN CAS D'HÉPATOPATHIES ALCOOLIQUES

Le Pr Philippe Maturin, hépatologue renommé à l'Université de Lille, a tout d'abord montré qu'en Europe, on observe une importante augmentation du nombre de patients entrant en ligne de compte pour une transplantation hépatique à cause d'hépatopathies alcooliques (*Alcoholic Liver Disease, ALD*).

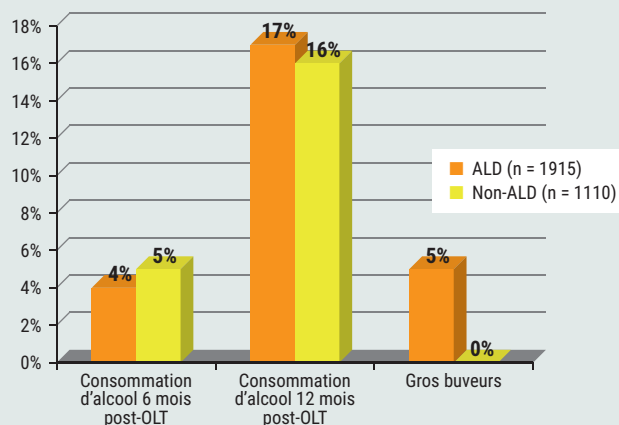
Pr Philippe Maturin



Il apparaît que, chez un nombre considérable de patients, une transplantation pratiquée en raison d'une ALD n'est pas un incitant suffisant pour qu'ils arrêtent totalement de boire. En effet, chez les patients ayant subi une TH pour une ALD, la consommation d'alcool après la transplantation ne diffère pas significativement de celle des patients ayant subi une TH pour un autre motif (**Figure 5**) (5). Dans ce contexte, le point important concerne naturellement les gros buveurs qui «rechutent» après leur transplantation (5% après 1 an).

Figure 5:

La consommation d'alcool après une TH.



DENOMINATION DU MEDICAMENT: Duloxetine Mylan 30 mg, gélules gastro-résistantes. Duloxetine Mylan 60 mg, gélules gastro-résistantes. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Gélules 30 mg: Chaque gélule contient 30 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). Excipient(s) à effet notable: Chaque gélule contient 62,1 mg de saccharose. Gélules 60 mg: Chaque gélule contient 60 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). Excipient(s) à effet notable: Chaque gélule contient 124,2 mg de saccharose. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Gélule gastro-résistante. Gélules 30 mg: Tête opaque de couleur bleue et corps opaque de couleur blanche d'environ 15,9 mm, avec la mention « MYLAN » au-dessus de « DL 30 » imprimée à l'encre dorée sur la tête et le corps. Gélules 60 mg: Tête opaque de couleur bleue et corps opaque de couleur jaune d'environ 21,7 mm, avec la mention « MYLAN » au-dessus de « DL 60 » imprimée à l'encre blanche sur la tête et le corps. **DONNEES CLINIQUES:** Indications thérapeutiques: Traitement du trouble dépressif majeur. Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique. Traitement du trouble anxieux généralisé. Duloxétine Mylan est indiquée chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: Trouble dépressif majeur: La posologie initiale et recommandée pour le maintien de la réponse est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Des posologies supérieures à 60 mg par jour en une prise, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, ont été évaluées, en terme de sécurité d'emploi, lors des études cliniques. Toutefois, l'intérêt d'une augmentation posologique chez les patients ne répondant pas à la dose initiale recommandée n'est pas établi. La réponse thérapeutique apparaît généralement après 2-4 semaines de traitement. Après obtention de l'effet thérapeutique attendu, il est recommandé de poursuivre le traitement plusieurs mois afin de prévenir les rechutes. Chez les patients répondant à la duloxétine, et présentant des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs répétés, la poursuite à long terme du traitement peut être envisagée, à une posologie de 60 à 120 mg/jour. Trouble anxieux généralisé: La posologie initiale recommandée chez les patients présentant un trouble anxieux généralisé est de 30 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Chez les patients ayant une réponse insuffisante, la dose devra être augmentée à 60 mg, qui est la dose d'entretien habituelle chez la plupart des patients. Chez les patients présentant un trouble dépressif majeur associé, la posologie initiale comme d'entretien est de 60 mg une fois par jour (veuillez également lire les recommandations de posologie ci-dessus). Des doses allant jusqu'à 120 mg par jour se sont montrées efficaces et leur sécurité d'emploi a été évaluée dans des essais cliniques. Chez les patients présentant une réponse insuffisante à la dose de 60 mg, une augmentation de doses jusqu'à 90 mg ou 120 mg peut donc être envisagée. L'augmentation des doses doit être basée sur la réponse clinique et la tolérance. Après consolidation de la réponse, il est recommandé de continuer le traitement pendant plusieurs mois afin d'éviter une rechute. Douleur neuropathique diabétique périphérique: La posologie initiale et d'entretien recommandée est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. La sécurité d'utilisation de posologies supérieures à 60 mg une fois par jour, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, administrées en plusieurs prises équivalentes, a été évaluée au cours des essais cliniques. Les concentrations plasmatiques de duloxétine ont montré une grande variabilité inter-individuelle. De ce fait, chez certains patients, en cas de réponse insuffisante à la dose de 60 mg, la posologie pourra être augmentée. La réponse au traitement devra être évaluée après 2 mois. Chez les patients ayant une réponse initiale insuffisante, une réponse au traitement au-delà de cette période est peu probable. Le bénéfice thérapeutique devra être réévalué régulièrement (au moins tous les 3 mois). Populations particulières: Sujets âgés: Aucune adaptation posologique sur la seule base de l'âge n'est nécessaire chez le sujet âgé. Cependant, comme pour tout médicament, la prudence s'impose chez le sujet âgé, principalement avec Duloxétine Mylan à la posologie de 120 mg par jour pour le trouble dépressif majeur ou le trouble anxieux généralisé, du fait de données limitées. Insuffisance hépatique: Duloxétine Mylan ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une pathologie hépatique entraînant une insuffisance hépatique. Insuffisance rénale: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min). Duloxétine Mylan ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Population pédiatrique: La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans le traitement du trouble dépressif majeur en raison de problème(s) de sécurité et d'efficacité. La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement du trouble anxieux généralisé chez les patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique n'ont pas fait l'objet d'étude. Aucune donnée n'est disponible. Arrêt du traitement: L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par Duloxétine Mylan, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage. Si des symptômes non tolérables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif. Mode d'administration: Voie orale. Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés. Association aux inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO) non sélectifs, irréversibles. Maladie hépatique entraînant une insuffisance hépatique. Association à la fluvoxamine ou à la ciprofloxacine ou à l'énoxacine (inhibiteurs puissants du CYP1A2), associations entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de duloxétine. Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'instauration du traitement par Duloxétine Mylan est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle non équilibrée qui pourrait les exposer à un risque potentiel de crise hypertensive. Effets indésirables: a. Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Duloxétine Mylan ont été: nausées, céphalées, sécheresse de la bouche, somnolence et sensations vertigineuses. Toutefois, la majorité des effets indésirables fréquents étaient d'intensité légère à modérée, débutant généralement en début de traitement et tendant à s'estomper malgré la poursuite du traitement. b. Tableau récapitulatif des effets indésirables: Le tableau 1 présente les effets indésirables observés à partir de la notification spontanée et lors des études cliniques contrôlées versus placebo. Tableau 1: Effets indésirables: Estimation de fréquence: Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Infections et infections: Peu fréquent: Laryngite. Affections du système immunitaire: Rare: Réaction anaphylactique, manifestations d'hypersensibilité. Affections endocriniennes: Rare: hypothyroïdie. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquent: baisse de l'appétit. Peu fréquent: hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques). Rare: déshydratation, hyponatrémie, SIADH⁶. Affections psychiatriques: Fréquent: insomnie, agitation, baisse de la libido, anxiété, orgasmes anormaux, rêves anormaux. Peu fréquent: idées suicidaires^{2,7}, troubles du sommeil, bruxisme, désorientation, apathie. Rare: comportements suici-

Avantageux pour votre
profil de prescription



S'ouvrir
à de plus
larges horizons

Générique de Cymbalta®

Duloxetine Mylan

disponible en 30 mg x 28 et 98 gél. & 60 mg x 28 et 98 gél.



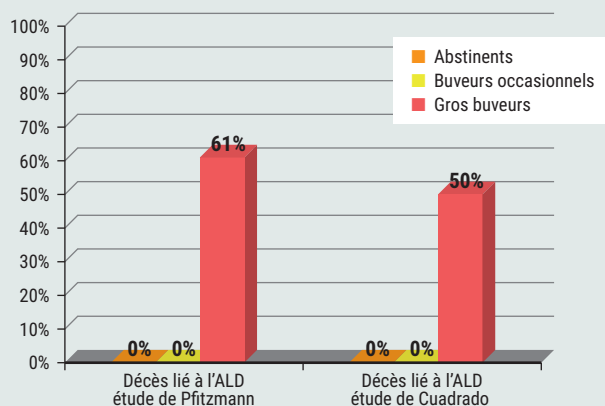
Mylan

Better Health
for a Better World

daïres^{5,7}, manie, hallucinations, agressivité et colère⁴. Affections du système nerveux: Très fréquent: céphalées, somnolence. Fréquent: sensations vertigineuses, léthargie, tremblements, paresthésies. Peu fréquent: myoclonies, akathisie², nervosité, trouble de l'attention, dysgueu-sie, dyskinésie, syndrome des jambes sans repos, sommeil de mauvaise qualité. Rare: syndrome sérotoninergique⁶, convulsions¹, agitation psychomotrice⁶, symptômes extrapyramidaux⁴. Affections oculaires: Fréquent: vision floue. Peu fréquent: mydriase, troubles visuels. Rare: glaucome. Affections de l'oreille et du labyrinthe: Fréquent: acouphènes¹. Peu fréquent: vertiges, otalgies. Affections cardiaques: Fréquent: palpitations. Peu fréquent: tachycardie, arythmie supraventriculaire, principalement à type de fibrillation auriculaire. Affections vasculaires: Fréquent: augmentation de la pression artérielle, bouffées de chaleur. Peu fréquent: syncope², hypertension², hypotension orthostatique², froideur des extrémités. Rare: Crise hypertensive⁶. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: bâillements. Peu fréquent: gêne pharyngée, epistaxis. Affections gastro-intestinales: Très fréquent: nausées, sécheresse de la bouche. Fréquent: constipation, diarrhée, douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, flatulence. Peu fréquent: hémorragie gastro-intestinale⁶, gastro-entérite, éructation, gastrite, dysphagie. Rare: stomatite, émission de sang dans les selles, halitose, colite microscopique⁶. Affections hépatobiliaires: Peu fréquent: hépatite, augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), atteinte hépatique aiguë. Rare: insuffisance hépatique⁶, ictère⁶. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: hypersudation, éruption cutanée. Peu fréquent: sueurs nocturnes, urticaire, dermatite de contact, sueurs froides, réactions de photosensibilité, augmentation de la tendance aux ecchymoses. Rare: syndrome de Stevens-Johnson⁶, oedème de Quincke⁶. Très rare: Vasculite cutanée. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent: douleurs musculo-squelettiques, spasmes musculaires. Peu fréquent: tension musculaire, contractions musculaires. Rare: trismus. Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: dysurie, pollakiurie. Peu fréquent: rétention urinaire, retard mictionnel, nocturie, polyurie, baisse du débit urinaire. Rare: odeur anormale de l'urine. Affections des organes de reproduction et du sein: Fréquent: dysfonction érectile, trouble de l'éjaculation, éjaculation retardée. Peu fréquent: hémorragie gynécologique, troubles menstruels, dysfonctionnement sexuel, douleur testiculaire. Rare: symptômes ménopausiques, galactorrhée, hyperprolactinémie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: chutes⁶, fatigue. Peu fréquent: douleur thoracique⁶, sensations anormales, sensation de froid, soif, frissons, malaise, sensation de chaud, trouble de la marche. Investigations: Fréquent: perte de poids. Peu fréquent: prise de poids, augmentation de la créatinine phosphokinase sérique (CPK), hyperkaliémie. Rare: hypercholestérolémie. ¹ Des cas de convulsions et d'acouphènes ont également été rapportés après arrêt du traitement. ² Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés particulièrement en début de traitement. ³ Des cas d'agressivité et de colère ont été rapportés en particulier en début de traitement ou après son arrêt. ⁴ Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la duloxétine ou juste après son arrêt. ⁵ Fréquence estimée sur la base des effets indésirables rapportés lors de la surveillance en particulier en commercialisation ; non observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. ⁶ Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo. ⁷ Les chutes étaient plus fréquentes chez les sujets âgés (≥ 65 ans). ⁸ Fréquence estimée sur la base des données de tous les essais cliniques. c. Description d'effets indésirables spécifiques: L'arrêt du traitement par duloxétine (particulièrement s'il est brutal) induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées sont les suivantes: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies ou sensations de décharge électrique, en particulier dans la tête), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves agités), fatigue, somnolence, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, myalgies, irritabilité, diarrhée, hyperhidrose et vertiges. Généralement, pour les ISRS et les IRSNA, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par duloxétine n'est plus nécessaire. Lors de la phase aiguë de 12 semaines de trois essais cliniques étudiant la duloxétine chez les patients souffrant de douleur neuropathique diabétique, des augmentations faibles, mais statistiquement significatives de la glycémie à jeun ont été observées chez les patients sous duloxétine. La valeur de l'HbA1c est restée stable chez les patients traités par placebo et chez les patients traités par duloxétine. Dans la phase d'extension de ces essais, qui s'est prolongée jusqu'à 52 semaines, la valeur de l'HbA1c a augmenté dans les groupes duloxétine et traitement usuel, mais l'augmentation moyenne était de 0,3% plus importante dans le groupe duloxétine. Il y a eu également une faible augmentation de la glycémie à jeun et du cholestérol total dans le groupe duloxétine alors que les tests en laboratoire montrent une légère diminution de ces paramètres dans le groupe traitement usuel. L'intervalle QT - corrigé en fonction de la fréquence cardiaque - chez les patients sous duloxétine n'était pas différent de celui observé chez les patients sous placebo. La mesure des intervalles QT, PR, QRS ou QTcB n'a montré aucune différence cliniquement significative entre les groupes duloxétine et placebo. d. Population pédiatrique: Au total, 509 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble dépressif majeur et 241 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble anxieux généralisé ont été traités par duloxétine dans des études cliniques. De façon générale, le profil des effets indésirables de la duloxétine chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez l'adulte. Dans des études cliniques, un total de 467 patients pédiatriques randomisés recevant de la duloxétine ont présenté une diminution moyenne du poids de 0,1 kg à 10 semaines comparativement à une augmentation moyenne de 0,9 kg chez les 353 patients traités avec le placebo. Par la suite, sur une période d'extension de quatre à six mois, ces patients ont eu, en moyenne, tendance à retrouver leur percentile de poids initial attendu, sur la base des données de populations du même âge et de même sexe. Dans des études allant jusqu'à 9 mois, une diminution moyenne de 1% de leur percentile de taille (diminution de 2% chez les enfants (7-11 ans) et une augmentation de 0,3% chez les adolescents (12-17 ans) ont été observées chez les patients pédiatriques traités avec la duloxétine. 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: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@afag-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Generics (UK) Limited, Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Royaume-Uni. **NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHE:** Gélules 30 mg: EU/1/15/1010/001, EU/1/15/1010/002, EU/1/15/1010/003, EU/1/15/1010/004, EU/1/15/1010/005, EU/1/15/1010/006, EU/1/15/1010/007, EU/1/15/1010/008, EU/1/15/1010/009, EU/1/15/1010/010, EU/1/15/1010/021, EU/1/15/1010/022, EU/1/15/1010/023, EU/1/15/1010/024, EU/1/15/1010/025, EU/1/15/1010/026, EU/1/15/1010/027, EU/1/15/1010/028, EU/1/15/1010/037 et EU/1/15/1010/038. Gélules 60 mg: EU/1/15/1010/011, EU/1/15/1010/012, EU/1/15/1010/013, EU/1/15/1010/014, EU/1/15/1010/015, EU/1/15/1010/016, EU/1/15/1010/017, EU/1/15/1010/018, EU/1/15/1010/019, EU/1/15/1010/020, EU/1/15/1010/029, EU/1/15/1010/030, EU/1/15/1010/031, EU/1/15/1010/032, EU/1/15/1010/033, EU/1/15/1010/034, EU/1/15/1010/035, EU/1/15/1010/036, EU/1/15/1010/039 et EU/1/15/1010/040. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 10/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. Copyright 2017 Mylan Inc. - 2017-MYLAN-FR 001 - Date of creation/review: 04/2017

Figure 6:

Survie à long terme après une TH.



BUVEURS RÉCIDIVANTS APRÈS LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Si, en consultation, on utilise l'*Alcohol-Timeline Follow-back questionnaire* (qui est considéré comme l'outil le plus fiable pour suivre la consommation d'alcool), il ressort qu'un an après la TH, environ 45% des patients consomment à nouveau de l'alcool. Une vaste étude prospective avec un suivi allant jusqu'à 10 ans après une TH pour une ALD indique que les types de consommation après une transplantation peuvent être subdivisés en 5 groupes (6):

- 55% ne boivent plus d'alcool après la TH, et sont donc totalement abstinents;
- 26% consomment de temps en temps de petites quantités d'alcool après la TH;
- 6% consomment modérément de l'alcool, rapidement après la TH, mais la consommation diminue avec le temps;
- 7% consomment modérément de l'alcool, longtemps après la TH, mais la consommation augmente avec le temps;
- 6% consomment des quantités excessives d'alcool, rapidement après la TH, et de manière croissante.

Ceci concorde donc avec les constatations précédentes, en ce qui concerne les gros buveurs. C'est sur ce groupe que nous devons nous concentrer. Pourquoi? Les gros buveurs ne présentent peut-être pas plus de phénomènes de rejet (aigu) et leur compliance thérapeutique (y compris en ce qui concerne la prise des immunosuppresseurs) ne diffère pas de manière significative, mais une consommation importante d'alcool après une TH entraîne le développement d'une stéatose (30-60%) et d'une fibrose (50%). Elle influence de manière importante la survie à long terme après une TH (20% de survie à 10 ans vs 80% chez les abstinents), et ce non seulement à cause d'une récurrence de l'ALD, mais aussi à cause d'une fréquence

Figures 7-8:

Les journaux exploitent volontiers ce dilemme.



beaucoup plus élevée de tumeurs *de novo*, d'une part (surtout des tumeurs ORL et pulmonaires!), et de complications cardiovasculaires (Figure 6), d'autre part.

LA RÈGLE DES 6 MOIS D'ABSTINENCE: UN POINT DE DISCUSSION

Jusqu'à présent, on utilise souvent la règle dite des «6 mois d'abstinence» avant que des patients souffrant d'ALD puissent entrer en ligne de compte pour une transplantation (aux États-Unis, Medicaid exigeait même, avant, 2 ans d'abstinence). La règle des 6 mois est un très bon critère d'inclusion, étant donné que 88% des patients sont abstinents 6 mois après la TH, mais aussi un mauvais critère d'exclusion (si ceux qui échouent ici se voient malgré tout offrir une TH, 59% sont abstinents au bout de 6 mois) (7). Cette règle est très arbitraire, et peu de preuves médicales l'étayent. Ce critère est également malheureux pour les patients qui décèdent au cours des 6 mois de «latence» obligatoire ou pour ceux qui développent une hépatite alcoolique aiguë. Pour cette raison, on a cherché – et on cherche encore – d'autres critères, plus objectifs, sur lesquels on devrait se baser pour décider si quelqu'un entre ou non en ligne de compte pour une TH en cas d'ALD.

Cela reste toutefois un important point de discussion, qui implique des arguments éthiques, sociaux, financiers et émotionnels. Pensez-vous que nous devons utiliser les rares donneurs de foie disponibles pour des patients dont la maladie est due à l'abus d'alcool et dont on peut s'attendre à ce qu'ils rechutent après leur transplantation? Ou n'est-ce pas à nous, médecins, de «jouer les juges» ou d'être la conscience éthique de l'humanité, voire de nous prendre pour Dieu... (Figures 7-8).

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE PRÉCOCE

Dans une étude combinée franco-belge (8), on a évalué, chez des patients souffrant d'ALD et ayant développé une insuffisance hépatique alcoolique aiguë, si une transplantation précoce (donc sans l'application de la fameuse règle des 6 mois) améliorerait la survie chez les sujets ne répondant pas au traitement médicamenteux, et ce qu'il en était de l'abstinence par la suite. Les patients devaient répondre à un certain nombre de critères rigoureux. En premier lieu, un score de Lille* > 0,45, mais aussi l'absence de comorbidités, un consensus entre le personnel médical et paramédical (important!), un soutien social et familial, soigneusement vérifié, et enfin un avis psychiatrique positif. En fin de compte, seuls 8% de ces patients souffrant d'ALD aiguë entraient en ligne de compte pour une transplantation précoce. Leur survie à 6 mois a fait l'objet d'une amélioration spectaculaire: 77% chez les sujets transplantés vs 30% chez les patients non répondeurs non transplantés. On n'a noté aucune récurrence de consommation au cours des 6 premiers mois. Actuellement, on recherche encore des critères d'inclusion et d'exclusion plus détaillés, afin d'encore mieux évaluer la candidature pour une TH précoce chez ces patients souffrant d'ALD «terminale». Une autre vaste étude a comparé une TH précoce par rapport à une TH pratiquée après la règle des 6 mois. La mortalité était identique (environ 13%) et la récurrence de consommation, égale à 20,6%, était un peu plus élevée que les 15,6% observés en cas de TH après la règle des 6 mois. Toutefois, la consommation quotidienne d'alcool était inférieure à 10% dans les deux groupes. Malgré tout, cela reste un solide point de discussion... ■

Take-home messages

1. En cas d'ALD, nous devons, pour les transplantations hépatiques, nous concentrer sur les gros buveurs, car leur pronostic est beaucoup moins bon.
2. La règle des «6 mois d'abstinence» que l'on impose aux patients souffrant d'ALD pour pouvoir entrer en ligne de compte pour une transplantation hépatique est problématique, car elle est très arbitraire et peu étayée d'un point de vue médical.
3. Des études bien menées indiquent qu'en cas de transplantation précoce pour une insuffisance hépatique alcoolique aiguë, on peut obtenir de bons résultats (donc sans rechute alcoolique significativement plus élevée), à condition d'appliquer des critères stricts lors de la sélection.
4. La problématique des patients souffrant d'ALD reste un sujet sensible capital d'un point de vue sociétal et médico-éthique, certainement en raison de l'influence possible sur l'attitude de la population en matière de dons d'organes.

* Le score de Lille a été développé pour évaluer la survie à 6 mois et est basé sur l'évolution des taux de bilirubine entre le jour 0 et le jour 7, ainsi que sur la créatinine, l'albumine et le PTT. Une valeur > 0,45 indique une survie de 85%, contre 25% pour une valeur < 0,45.

Vous pouvez lire la suite de ce compte rendu dans les prochaines éditions de Medi-Sphere

L'International Liver Transplant Symposium – 40 years of transplantation «What did and what didn't we reach?» s'est tenu aux Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles les 14 et 15 octobre 2016.

PARACETABS®

PARACETABS® FORTE

Paracetamol

APOTEX

CONTRACEPTION PAR ANNEAU VAGINAL AVEC APPLICATEUR



Médecins et jeunes patientes sur la même longueur d'onde

Etudes, sport, sorties. . . Les jeunes filles mènent aujourd'hui une vie particulièrement active et très mouvementée. L'anneau vaginal, auquel il ne faut penser qu'une fois par mois, leur apporte à cet égard un réel confort, les libérant de la prise quotidienne parfois fastidieuse d'un contraceptif oral. L'applicateur rend désormais l'utilisation de l'anneau très aisée et garantit des conditions d'hygiène optimales.

Adolescentes et jeunes femmes peuvent désormais profiter pleinement de leur jeunesse, sans se préoccuper de leur contraception. Une perception unanime, tant du côté des utilisatrices que du côté des médecins. En témoignent les opinions des Docteurs Pascale Grandjean et Mireille Merckx, gynécologues, comme celles de Valérie et Inès, étudiantes proches de leurs 20 ans bien décidées à croquer la vie à pleines dents.

La valeur ajoutée de l'applicateur

Depuis une quinzaine d'années, les femmes insèrent l'anneau vaginal contraceptif NuvaRing® chaque mois avec les doigts. Les femmes qui n'éprouvent pas de difficultés à faire de la sorte peuvent continuer à le faire mais pour celles qui sont un peu hésitantes ou qui manifestent une certaine réticence sur le plan hygiénique, ce nouveau dispositif médical peut faciliter le passage à l'anneau vaginal en tant que méthode contraceptive.

Pour le Docteur Pascale Grandjean (gynécologue, chef de service au CHR Mons-Hainaut), l'applicateur est plus qu'un gadget: «Ce nouveau dispositif médical est réellement ingénieux, hygiénique et élégant. Selon moi, il apporte une plus-value aux femmes qui utilisent déjà NuvaRing® ou aux futures nouvelles utilisatrices.»

Le Dr Mireille Merckx (gynécologie-obstétrique-andrologie, gynécologie pédiatrique et adolescente), qui prescrit souvent des contraceptifs aux jeunes filles, en perçoit également la valeur ajoutée: «Sur le plan du confort, je pense vraiment que ce dispositif apporte une plus-value toute particulière chez les jeunes filles qui sont généralement un peu anxieuses.»

Inès, 19 ans, étudiante:

«Mes copines prennent toutes la pilule, mais mon gynécologue m'a proposé l'anneau vaginal. Je me suis dit: pourquoi pas?»



Un grand confort d'utilisation

«Ce que l'applicateur a de formidable, c'est qu'il n'est même pas complètement rond, mais étroit. Il est facile à insérer et, selon moi, même facile à mettre en place chez les adolescentes qui n'ont pas encore eu de relations sexuelles», poursuit M. Merckx.

La simplicité d'emploi ressort d'elle-même. La patiente doit insérer l'anneau jusqu'au fond de l'applicateur, puis introduire celui-ci dans le vagin, pousser sur l'extrémité de l'applicateur et retirer celui-ci: l'anneau est tout de suite bien en place.

L'avantage de la facilité d'emploi est confirmé par le Dr Grandjean: «L'anneau vaginal rentre facilement dans le petit manchon et pour le mettre en place, il suffit de pousser, comme si on introduisait un tampon. Et il ne peut pas être mal placé, ce qui est pour moi une manière de tranquilliser la patiente quant au positionnement de l'anneau vaginal.»

Seulement une fois par mois

Pour les jeunes utilisatrices, qui mènent souvent une vie très mouvementée, l'anneau présente l'avantage de ne devoir être inséré qu'une fois par mois: la peur d'oublier la prise quotidienne de la pilule disparaît.

Valérie, 19 ans, étudiante:

«Je porte un anneau vaginal depuis peu. C'est mon médecin qui m'en a parlé.»



Dr Pascale Grandjean:
«L'applicateur apporte une plus-value aux femmes qui utilisent déjà NuvaRing® ou aux futures nouvelles utilisatrices.»



Dr Mireille Merckx:
«Sur le plan du confort, je pense vraiment que ce dispositif apporte une plus-value toute particulière chez les jeunes filles qui sont généralement un peu anxieuses.»



Valérie:
«Comme mes parents sont divorcés, je dors chez l'un et chez l'autre. J'oubliais souvent ma pilule. Je ne dois penser qu'une fois par mois à mon anneau vaginal, c'est plus facile.»



«Le pharmacien m'a fourni un applicateur pour mon anneau vaginal. C'est très hygiénique et très pratique, comme un tampon. Parallèlement à mes cours, je fais énormément de sport et l'anneau n'a aucun effet négatif là-dessus. Je trouve ça essentiel.»

Un sentiment de sécurité

Chez les femmes qui débutent une contraception et chez les jeunes filles, l'applicateur apporte un sentiment de sécurité. *«Il constitue l'option de choix chez les jeunes filles qui pensent qu'elles ne seront pas capables de mettre l'anneau bien en place ou qu'elles l'inséreront de manière incorrecte, qu'il ne sera donc pas bien en place. Il est aussi très utile chez celles qui ont peur qu'il glisse, ou encore qui veulent être certaines que l'anneau soit positionné suffisamment en profondeur et ne va pas occasionner de gêne»*, commente M. Merckx, en précisant que le choix reste toutefois libre et appartient en définitive à la patiente.

Plus hygiénique

Il faut aussi penser au moment où l'anneau est mis en place. *«Les femmes qui ont des règles très abondantes ou qui sont fort incommodées par celles-ci lorsqu'elles doivent commencer à mettre l'anneau en place. Pour ces patientes, il sera plus hygiénique de pouvoir employer un applicateur»*, ajoute le Dr Merckx.

Selon le Dr Grandjean, les points forts de l'applicateur pour les utilisatrices englobent trois aspects: l'hygiène, la facilité d'emploi et le positionnement correct immédiat.

Une consultation facilitée

L'applicateur aide le médecin à donner des explications claires, qui seront bien comprises par la patiente. *«Il est plus facile d'expliquer*

comment il faut mettre en place l'anneau vaginal avec un applicateur que de devoir expliquer qu'il faut tout d'abord pincer l'anneau et l'insérer ensuite dans le vagin», estime le Dr Merckx. Le Dr Grandjean est tout à fait de cet avis: *«Le fait de pouvoir montrer comment disposer l'anneau dans l'applicateur peut faciliter l'acceptation de la contraception vaginale par la patiente.»*

A propos de NuvaRing®

L'anneau vaginal NuvaRing® est un contraceptif hormonal qui libère en moyenne 0,12mg d'étonogestrel et 0,015mg d'éthinylestradiol par 24 heures, pendant une période de 3 semaines. Après une semaine sans anneau, durant laquelle une hémorragie de privation se produit, un nouvel anneau est mis en place. Comme pour toutes les autres associations estroprogestatives, le médecin doit préalablement évaluer le risque de thrombo-embolie veineuse chez la patiente en recherchant l'existence éventuelle de facteurs de risque.

En pharmacie

Le gynécologue ou le généraliste peuvent mentionner «plus applicateur» sur la prescription de NuvaRing®, mais l'applicateur est de toute façon contenu dans un emballage distinct. L'applicateur est disponible en pharmacie dans un emballage de 3 exemplaires, pour la mise en place de 3 anneaux vaginaux. L'applicateur est donc à usage unique, mais entièrement gratuit.

Inès:
«Je sors beaucoup et je reste souvent dormir chez des copines. Avec l'anneau, je n'ai vraiment pas à m'inquiéter.»



«Cela me facilite vraiment la vie au quotidien. Et l'applicateur est gratuit, confortable et hygiénique. J'en suis vraiment contente.»

Rend la contraception facile



Pour beaucoup de femmes,
NuvaRing® constitue le bon choix.

NUVARING®
(etonogestrel/ethinyl estradiol vaginal ring)
delivers 0.120 mg/0.015 mg per day

Demandez-le à ces millions de femmes qui utilisent déjà NuvaRing®.^{1,2}

1. Dieben TOM, Roumen FJME, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. Obstet Gynecol. 2002;100:585-593. 2. Data on file, MSD Belgium
Veuillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT NuvaRing®, 0,120 mg/0,015 mg par 24 heures, système de diffusion vaginal **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** NuvaRing contient 11,7 mg d'etonogestrel et 2,7 mg d'éthinylestradiol. L'anneau libère une dose moyenne de 0,120 mg d'etonogestrel et de 0,015 mg d'éthinylestradiol par 24 heures, pendant une période de 3 semaines. Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Système de diffusion vaginal NuvaRing est un anneau souple, transparent, incolore à presque incolore; son diamètre extérieur est de 54 mm et sa section de 4 mm. **DONNÉES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques** Contraception NuvaRing est destiné aux femmes en âge de procréer. Sa sécurité et son efficacité ont été démontrées chez des femmes âgées de 18 à 40 ans. La décision de prescrire NuvaRing doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment des facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à NuvaRing en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4). **4.2. Posologie et mode d'administration** **Posologie** : Afin d'atteindre une efficacité contraceptive optimale, NUVARING doit être utilisé comme indiqué (voir rubrique « Mode d'emploi de NUVARING » et « Première utilisation de NUVARING »). **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de NUVARING n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans. **Mode d'administration** : **Comment utiliser NuvaRing** NuvaRing peut être introduit dans le vagin par la femme elle-même. Le médecin doit apprendre à la femme comment introduire et retirer NuvaRing. Pour l'insertion, la femme choisira une position qui est la plus confortable pour elle, par exemple, debout avec une jambe relevée, accroupie ou couchée. NuvaRing doit être comprimé puis enfoncé dans le vagin jusqu'à ce qu'il ne cause plus de gêne. Une option alternative est d'insérer l'anneau en utilisant l'applicateur Nuvaring qui est fourni séparément. L'applicateur Nuvaring peut ne pas être disponible dans tous les pays. La position exacte de NuvaRing dans le vagin n'est pas critique pour l'efficacité contraceptive de l'anneau (voir Figures 1-4). Une fois NuvaRing introduit (voir paragraphe 4.2. « Comment débiter l'utilisation de NuvaRing »), l'anneau doit rester dans le vagin pendant 3 semaines sans interruption. C'est une bonne habitude pour la femme de vérifier régulièrement la présence de NuvaRing. Si NuvaRing est accidentellement expulsé, la femme doit suivre les instructions données dans la section 4.2, paragraphe « Que faire si l'anneau a été temporairement hors du vagin » (pour plus d'information, voir aussi la section 4.4, paragraphe « Expulsions »). NuvaRing doit être retiré après trois semaines d'utilisation, le même jour de la semaine que celui où l'anneau a été mis en place. Après un intervalle d'une semaine sans anneau, on doit introduire un nouvel anneau (p.ex. si NuvaRing a été mis en place un mercredi vers 22 heures, l'anneau doit être retiré 3 semaines plus tard, le mercredi, vers 22 heures. Le mercredi suivant, un nouvel anneau doit être mis en place). NuvaRing peut être retiré en introduisant l'index sous l'anneau ou en le saisissant entre l'index et le majeur puis en tirant (voir figure 5). L'anneau utilisé doit être remis dans le sachet (tenir hors de portée des enfants et des animaux domestiques) puis éliminé comme décrit à la section 6.6. L'hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après le retrait de NuvaRing et peut ne pas être terminée complètement le jour où l'anneau suivant doit être mis en place. **Comment débiter l'utilisation de NuvaRing Pas de contraception hormonale au cours du cycle précédent** NuvaRing doit être mis en place le premier jour du cycle naturel (c.à.d. le premier jour des règles). Il est également possible de débiter NuvaRing entre le deuxième et le cinquième jour, mais dans ce cas, il est recommandé d'utiliser en plus une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours du premier cycle d'utilisation de NuvaRing. **Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné** La femme doit introduire NuvaRing au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimés ou sans dispositif transdermique ou suivant la prise du dernier comprimé placebo de son contraceptif hormonal combiné précédent. Si la femme a utilisé sa méthode précédente avec régularité et correctement et s'il est raisonnablement certain qu'elle n'est pas enceinte, elle peut aussi passer de son contraceptif hormonal combiné précédent à NuvaRing n'importe quel jour du cycle. L'intervalle sans hormone de la méthode précédente ne doit jamais être prolongé au-delà de sa durée recommandée. **Relais d'un contraceptif exclusivement progestatif, (minipilule, implant ou injectable), ou d'un dispositif intra-utérin (IUS) délivrant du progestatif** La femme peut passer de la minipilule à NuvaRing à tout moment (d'un implant ou d'un IUS à NuvaRing le jour du retrait, d'un injectable à NuvaRing le jour prévu pour l'injection suivante), mais dans tous ces cas, elle doit utiliser en plus une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours d'utilisation de NuvaRing. **Après un avortement au cours du premier trimestre** La femme peut débiter immédiatement. Dans ce cas, elle ne doit pas prendre de mesures contraceptives supplémentaires. Si un passage immédiat à NuvaRing n'est pas souhaitable, la femme doit suivre l'avis donné pour « Pas de contraception hormonale au cours du cycle précédent ». Entre-temps, on doit lui conseiller d'utiliser une autre méthode contraceptive. **Après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre** Pour les femmes qui allaitent, voir section 4.6. On doit recommander aux femmes de commencer au cours de la 4^e semaine après l'accouchement ou l'avortement du deuxième trimestre. Si une femme commence plus tard, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours d'utilisation de NuvaRing. S'il y a déjà eu des rapports sexuels, une grossesse éventuelle doit d'abord être exclue avant que la femme ne commence à utiliser NuvaRing ou bien il faut attendre les premières règles. **Écart par rapport au schéma d'utilisation recommandé** L'efficacité contraceptive et le contrôle du cycle peuvent être diminués si la femme s'écarte du schéma d'utilisation recommandé. Pour éviter une perte d'efficacité contraceptive en cas d'écart, les conseils suivants peuvent être donnés : **• Que faire en cas d'intervalle prolongé sans anneau** La femme doit mettre en place un nouvel anneau dès qu'elle y pense. Une méthode de barrière, comme un préservatif, doit en plus être utilisée pendant les 7 jours suivants. S'il y a eu des rapports sexuels pendant l'intervalle sans anneau, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Plus l'intervalle sans anneau est long, plus le risque de grossesse est élevé. **• Que faire si l'anneau est temporairement resté hors du vagin** NuvaRing doit rester dans le vagin pendant une période ininterrompue de 3 semaines. Si l'anneau a été accidentellement expulsé, il peut être rincé à l'eau froide ou tiède (pas à l'eau chaude) et doit être remis en place immédiatement. Si NuvaRing est resté hors du vagin moins de 3 heures, l'efficacité contraceptive n'est pas diminuée. La femme doit réintroduire l'anneau dès que possible, mais au plus tard dans les 3 heures. Si NuvaRing est resté hors du vagin ou si l'on suppose qu'il est resté hors du vagin plus de 3 heures pendant la 1^{re} ou 2^{ème} semaine de la période d'utilisation de 3 semaines, l'efficacité contraceptive peut être réduite. La femme doit réintroduire l'anneau dès qu'elle y pense. En outre, elle doit utiliser en plus une méthode de barrière, comme un préservatif, jusqu'à ce que NuvaRing ait été présent dans le vagin pendant 7 jours sans interruption. Plus l'anneau est resté longtemps hors du vagin et plus ceci s'est passé près de la période sans anneau, plus le risque d'une grossesse est élevé. Si l'anneau est resté hors du vagin ou si l'on suppose qu'il est resté hors du vagin plus de 3 heures pendant la 3^{ème} semaine de la période d'utilisation de 3 semaines, l'efficacité contraceptive de l'anneau peut alors être diminuée. La femme doit retirer l'anneau concerné et suivre un des deux avis suivants : 1. Mettre en place un nouvel anneau immédiatement. La mise en place d'un nouvel anneau signifie le début de la période d'utilisation de 3 semaines suivante. Il est possible qu'il n'y ait pas d'hémorragie de privation, mais que la femme ait une hémorragie de rupture ou du spotting pendant l'utilisation du nouvel anneau. 2. Attendre l'hémorragie de privation et mettre en place un nouvel anneau endéans les 7 jours (7 x 24 heures) après le retrait de l'anneau précédent ou après son expulsion du vagin. Attention cette possibilité ne peut être choisie que si l'anneau a été utilisé sans interruption pendant les 7 jours précédents. **• Que faire en cas d'utilisation prolongée de l'anneau** Bien que ce ne soit pas le schéma d'utilisation recommandé, l'efficacité contraceptive est toujours adéquate, tant que NuvaRing n'est pas utilisé pendant plus de 4 semaines. La femme peut alors respecter un intervalle d'une semaine sans anneau puis mettre en place un nouvel anneau. Si NuvaRing a été laissé en place pendant plus de 4 semaines, son efficacité contraceptive peut être diminuée et il faut exclure une grossesse avant de mettre en place un nouvel anneau. Si la femme n'a pas respecté le schéma d'utilisation recommandé et qu'elle n'a ensuite pas d'hémorragie de privation au cours de l'intervalle sans anneau suivant, il faut exclure une grossesse avant de mettre en place un nouvel anneau. **Retarder les règles ou les déplacer de manière permanente à un autre jour** : Si dans des cas exceptionnels, les règles doivent être retardées, la femme peut introduire un nouvel anneau sans respecter d'intervalle sans anneau. Le nouvel anneau peut encore être utilisé pendant 3 semaines. Des hémorragies de rupture ou du spotting peuvent survenir. L'utilisation de NuvaRing peut de nouveau être poursuivie normalement après l'intervalle habituel d'une semaine sans anneau. Pour **déplacer** ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel la femme est habituée avec le schéma en cours, on peut lui conseiller de raccourcir l'intervalle suivant sans anneau du nombre de jours souhaité. Plus l'intervalle sans anneau est court, plus le risque est grand qu'elle n'ait pas d'hémorragie de privation et qu'elle ait une hémorragie de rupture ou du spotting pendant l'utilisation de l'anneau suivant. **4.3. Contre-indications** Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois pendant l'utilisation de NuvaRing, l'anneau doit être immédiatement retiré. **• Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) • Thrombo-embolie veineuse** – présence de TVP (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TEV] ou embolie pulmonaire [EP]) • **Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse**, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine S, un déficit en protéine Z, une intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4). **• Risque élevé de thrombo-embolie veineuse** dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4). **• Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) • Thrombo-embolie artérielle** – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine). **• Affection cérébrovasculaire** – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]) • **Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle**, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique). **• Antécédents de migraine** avec signes neurologiques focaux • **Risque élevé de thrombo-embolie artérielle** dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que : diabète avec symptômes vasculaires • hypertension artérielle sévère • dyslipoprotéinémie sévère • Pancréatite ou anamnèse de pancréatite si elle est associée à une hypertriglycéridémie grave. **• Présence ou antécédents de maladie hépatique grave** tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale. **• Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)**. **• Présence ou suspicion d'affections malignes des organes génitaux ou des seins**, si elles sont dépendantes des hormones sexuelles. **• Hémorragies vaginales non-diagnostiquées**. **• Hypersensibilité aux substances actives** ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec NuvaRing furent des maux de tête, des infections vaginales et des pertes vaginales. Chacun de ces effets secondaires fut rapporté par 5-6% des femmes. **Description de certains effets indésirables particuliers** Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4. Les effets secondaires rapportés avec NuvaRing dans les études cliniques, les études observationnelles ou depuis la commercialisation sont repris dans le tableau ci-dessous. Le terme MedDRA L-2120 Luxembourg pour décrire un effet secondaire donné est repris dans le tableau. Tous les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000 et <1/1000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Système/classe d'organes Infections et infestations** : Fréquent : infection vaginale ; peu fréquent : cervicite, cystite, infection de l'appareil urinaire. **Affections du système immunitaire** : Fréquence indéterminée : hypersensibilité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Peu fréquent : appétit augmenté. **Affections psychiatriques** : Fréquent : dépression, diminution de la libido ; Peu fréquent : labilité émotionnelle, changement d'humeur, sautes d'humeur. **Affections du système nerveux** : Fréquent : maux de tête, migraine ; Peu fréquent : vertiges, hyposthésie. **Affections oculaires** : Peu fréquent : trouble visuel. **Affections vasculaires** : Peu fréquent : bouffées de chaleur ; Rare : Accident thrombo-embolique veineux, risque de thrombo-embolie artérielle. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : douleur abdominale, nausées ; Peu fréquent : ballonnement abdominal, diarrhée, vomissements, constipation. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : acné ; Peu fréquent : alopecie, eczéma, prurit, rash ; Fréquence indéterminée : Chloasma urticaire. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : Peu fréquent : douleur dorsale, spasme musculaire, douleur dans les membres. **Affections du rein et des voies urinaires** : Peu fréquent : dysurie, miction impérieuse, pollakiurie. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Fréquent : tension mammaire, prurit génital féminin, dysménorrhée, douleur dans le bas ventre, pertes vaginales ; Peu fréquent : aménorrhée, inconfort mammaire, augmentation mammaire, masse mammaire, polype cervical, saignement coital, dyspareunie, ectropion du col utérin, mastose sclérokystique, ménorrhagie, métrorragie, inconfort pelvien, syndrome prémenstruel, spasme utérin, sensation de brûlure vaginale, odeur vaginale, douleur vaginale, inconfort vulvo-vaginal, sécheresse vulvo-vaginale ; Rare : Galactorrhée ; Fréquence indéterminée : troubles du pénis. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Peu fréquent : fatigue, irritabilité, malaise, oedème, sensation de corps étranger. **Investigations** : Fréquent : prise de poids ; Peu fréquent : pression sanguine augmentée. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : Fréquent : sentiment d'inconfort lié au dispositif médical, expulsion du dispositif contraceptif vaginal ; Peu fréquent : complication due au dispositif contraceptif, rupture du dispositif. **1** Liste des effets indésirables basée sur des notifications spontanées. Des cas de tumeurs hormonodépendantes (p.ex. tumeurs hépatiques, cancer du sein) associées à l'utilisation de CHC ont été rapportés. Pour plus d'information, voir rubrique 4.4. **Interactions** Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs hormonaux (voir paragraphe 4.5). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : en Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance. EUROSTATION II. Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. (Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@afmps.be, au Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. (Site internet : <http://www.msp.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>) **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** MSD Belgium BVBA/SPRL Lynx Binnenhof 5, Clos du Lynx 5, B-1200 Brussel/Bruxelles/Brüssel, Tel/Tél : +32(0)27766211 (BE: 0800 38 693), dpoc_belux@merck.com **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE 2285419. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** A. Date de première autorisation : 22-10-2001 B. Date de dernier renouvellement : 12-06-2014 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 03/2017 **Délivrance** : uniquement sous prescription médicale.



VICTIME DE DÉFAUT DE PAIEMENT?

LE LÉGISLATEUR INTERVIENT À NOUVEAU!

Solange Tastenoye

Les défauts de paiement sont malheureusement omniprésents dans notre société. Ceux-ci mettent souvent les indépendants, les commerçants et les chefs d'entreprise dans une situation financière difficile. Le législateur en est conscient! Nous avons précédemment abordé les nouveaux moyens destinés à inciter les mauvais payeurs à régler leur facture. Pourtant, ces derniers restent encore bien souvent en défaut de paiement. Récemment, le législateur a procédé à une nouvelle adaptation de la loi de manière à faire réagir plus rapidement les mauvais payeurs. Que prévoit cette nouvelle disposition?

MISE EN DEMEURE DE PAIEMENT

Vous êtes victime d'un défaut de paiement? Dans un premier temps, le mieux consiste à envoyer une mise en demeure par recommandé au mauvais payeur et à lui demander de payer sa facture dans les plus brefs délais. Nous insistons sur l'importance de l'envoi de ce courrier recommandé au mauvais payeur. En effet, dans le cadre d'une procédure judiciaire, le juge vérifiera si le créancier a officiellement mis son créancier en demeure de payer! N'oubliez pas que les réclamations de paiement faites lors d'entretiens téléphoniques et personnels ne sont pas démontrables. Dans un tel cas, ce sera souvent votre parole contre celle du mauvais payeur!

QUELS SONT LES CHANGEMENTS?

Il y a peu de temps encore, après plusieurs mises en demeure de paiement, il fallait encore avoir recours à un avocat et aller devant un tribunal. Bien entendu, cela n'est pas toujours simple, dans la mesure où vous devez évidemment déboursier des frais (d'avocat). En outre, le juge ne rend son jugement qu'après un certain temps.

Par ailleurs, même lorsqu'un mauvais payeur est condamné à payer les arriérés, ce dernier interjette souvent appel dans l'unique but de renvoyer l'affaire aux calendes grecques! Et pendant ce temps-là, vous attendez toujours votre argent! S'il arrivait parfois que le juge déclare son jugement «exécutoire par provision» (ce qui signifie qu'un jugement est immédiatement exécutable et qu'il ne faut pas attendre l'introduction d'un éventuel recours), ce n'était toutefois généralement pas le cas. Le mauvais payeur pouvait donc reporter l'affaire indéfiniment!

Cependant, depuis peu, les règles en la matière ont changé. Désormais, lorsqu'un mauvais payeur est condamné en première instance à payer les arriérés, il doit réellement s'exécuter. Concrètement, cela signifie que le mauvais payeur ne pourra PLUS retarder l'affaire en interjetant appel contre le jugement de première instance! Après le jugement de première instance, le mauvais payeur ne pourra donc plus reporter indéfiniment l'affaire en interjetant appel.

Mais le mot d'ordre est «vigilance», car le mauvais payeur en question peut évidemment (bien qu'il ait payé ses arriérés) faire appel de la décision du premier juge. Si le mauvais payeur fait appel

devant les tribunaux, vous devrez rembourser les sommes déjà versées. Nous constatons qu'il n'est jamais exclu qu'un jugement tout autre soit rendu en appel. Tout dépend naturellement des faits et circonstances exactes et de la manière dont le juge les interprète.

NOTRE CONSEIL

Vous disposez déjà de quelques possibilités pour inciter les mauvais payeurs à régler leur facture. Toutefois, il est toujours préférable d'essayer de conserver une longueur d'avance. Notamment en établissant des règles préalables précises concernant les paiements à exécuter. Si cela ne fonctionne pas, ne laissez surtout pas le montant du défaut de paiement augmenter!

Souvent, les créanciers confrontés à un mauvais payeur continuent à fournir des services au mauvais payeur en question! La facture continue alors à grimper et on finit par se rendre compte que le mauvais payeur est insolvable. Le créancier perd alors beaucoup d'argent.

Dès lors, prémunissez-vous autant que possible contre les mauvais payeurs et n'attendez surtout pas trop longtemps avant de leur envoyer une mise en demeure par lettre recommandée. A cet égard, nous constatons aussi que les créanciers attendent parfois plus d'un an pour prendre des mesures contre leurs mauvais payeurs. Une fois de plus, ne laissez pas les affaires traîner trop longtemps. ■

EN BREF

Nouveau complément alimentaire: Prolardii® Kids

Début avril, Therabel Pharma a mis sur le marché un nouveau produit: Prolardii® Kids. Prolardii® Kids est une formulation unique qui combine, sous forme liquide, du *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus* GG. Ces 2 souches sont les plus documentées dans la prévention et le traitement de la diarrhée chez l'enfant, selon les Guidelines du WGO (1) et l'ESPGHAN2. Prolardii® Kids contient 12 milliards de *Saccharomyces boulardii* et 6 milliards de *Lactobacillus rhamnosus* GG par 4ml de solution buvable.



Comment utiliser Prolardii® Kids?

Prolardii® Kids est une solution buvable au goût banane

Posologie: 2 x 2ml/jour

Bien agiter avant administration

Flacon de 30ml avec une seringue de dosage

Code CNK: 3548-047; numéro NUT: NUT AS 53/37

Prix public: €16,75 – TVA: 6%

1. World Gastroenterology Organization;
2. European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition



Appel à projets pour les «Well Done – MSD Health Literacy Awards»

Avoir une question médicale mais ne pas oser la poser. Ne pas comprendre un diagnostic. Accorder du crédit à des sources d'information d'origine non scientifique ou considérer des mythes et des tabous comme unique source de connaissances. Autant de situations malheureuses qui se produisent encore aujourd'hui, bien plus fréquemment qu'on ne l'imagine.

Quatre Belges sur dix ont du mal à comprendre les informations délivrées par leur médecin. Comment aider ces patients à agir sur leur santé? Les *Well Done – MSD Health Literacy Awards* récompensent depuis cinq ans déjà les meilleures initiatives en faveur de la littératie en santé en Belgique. Grâce à cette initiative, soutenue par **14 acteurs de la santé**, plus de **170 projets belges** ont été identifiés comme améliorant le niveau de littératie en santé.

Cette année marque le **cinquième anniversaire** des *Well Done – MSD Health Literacy Awards*. **Toute personne travaillant ou œuvrant dans le secteur de la santé est invitée à soumettre sa candidature.** Le gagnant de chaque catégorie remportera en plus d'une visibilité médiatique, la somme de **3.000 euros**. Les candidatures peuvent être soumises jusqu'au **15 juin 2017** sur **www.welldoneawards.be**.

TROUVÉ CHEZ UN CAVISTE - PUR SUCRE - FRANCE

Rare vin de glace

Ce qu'on appelle «vin de glace» ou *eiswein*, c'est-à-dire des vins issus de raisins récoltés gelés, est devenu assez rare, vu les conditions climatiques. Jean-Marie Haag a fait son dernier en 2008, c'est dire...



Accords

Evidemment, le boire seul pour en ausculter la complexité semble le plus adéquat, mais sa saveur douce et sa fraîcheur nous comblent en compagnie d'un fromage à croûte lavée comme un Munster ou un Herve. Avec un dessert? Léger et exotique comme une crème de mangue aux noix alors...

Sylvaner Vin de Glace 2008 Domaine Jean-Marie Haag

Robe: entre l'or et l'ambre, le vin coule comme un miel liquide. **Nez:** il embaume immédiatement les narines. Les notes fruitées et confites fusent sans discontinuer. Poire fondante et pêche savoureuse se poivent légèrement avant de s'enluminer de fleurs d'amandier et d'oranger. Quelques tranches de coing viennent ensuite, couchées sur un lit de pâte d'amande. **Bouche:** son velouté délicat caresse les papilles alanguies, presque en pâmoison devant tant d'onctuosité au goût frais de sorbet de pomme et de gelée de mirabelle. Les chairs pulpeuses et suaves des mangues et abricots se précipitent avant les épices. Poivre et cumin s'entendent pour dynamiser ce joyau gourmand tendu de minéral.

La **vendange** se fait dès l'aube, à 7 heures du matin, par des températures négatives (-10°C). Ces baies sont immédiatement offertes au pressoir, ce qui permet de les maintenir gelées. L'eau prisonnière sous forme de paillettes de glace restant dans le pressoir, seule la quintessence du raisin s'écoule comme un filet d'or.

Côté technique: il titre 12,1° pour 120g/l de sucre et une acidité de 5g (H₂SO₄). Les Sylvaner poussent sur des calcaires gréseux.

Le prix départ cave de cette rareté est de 90€.

Le **domaine** se situe à Soultzmatt, à 20km au sud de Colmar. Il s'étend sur 6ha répartis en 31 parcelles au pied du Zinnkoepflé. Ce sont aujourd'hui Jean-Marie Haag et son épouse Myriam qui le dirigent.

Marc Vanhellemont

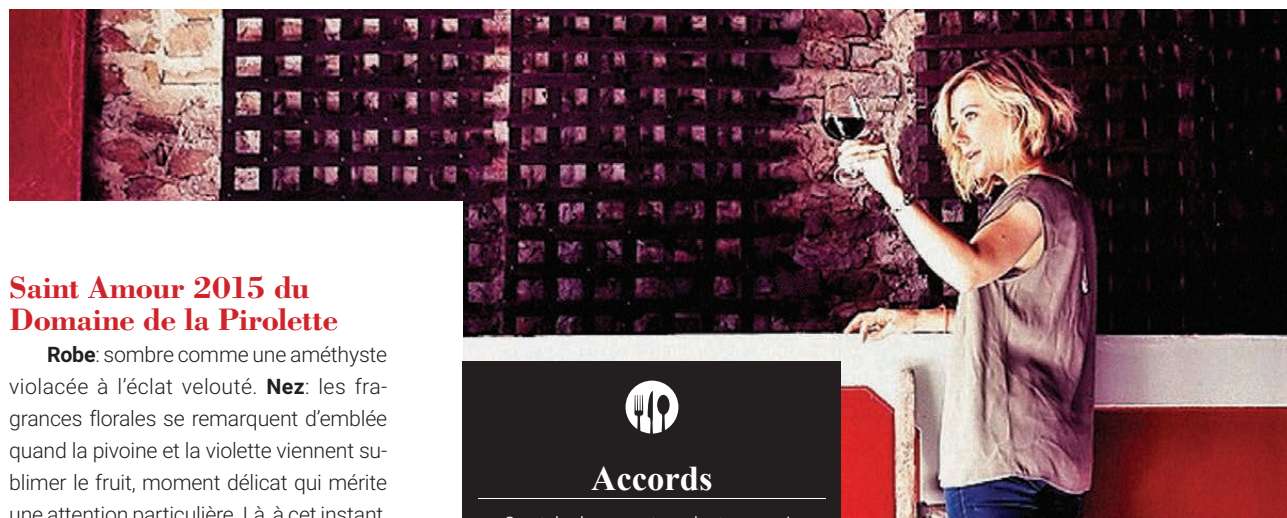
www.domaine-haag.fr

importé par www.fruitsdelapassion.be
(1360 Thorembais les Béguines)

TROUVE CHEZ UN CAVISTE – FRANCE

Un bon Saint Amour, c'est rare!

L'impression que les Beaujolais du charmant cru Saint Amour se vendent tous à la Saint-Valentin et que, par conséquent, les vignerons ne sont pas trop soucieux de la qualité de leur vin est bien ancrée. Bref, un Saint Amour à la hauteur du cru et des autres crus du Beaujolais est rare. Mais chaque règle a ses exceptions et il faut dès lors en profiter, même si Cupidon est déjà passé.



Saint Amour 2015 du Domaine de la Pirolette

Robe: sombre comme une améthyste violacée à l'éclat velouté. **Nez:** les fragrances florales se remarquent d'emblée quand la pivoine et la violette viennent sublimer le fruit, moment délicat qui mérite une attention particulière. Là, à cet instant, le vin explose en un bouquet au crescendo inattendu. Epices et réglisse ombrent délicatement baies et pétales. **Bouche:** elle reprend le cheminement olfactif avec ses arômes de cassis, de framboise et de prunelles, soulignés d'un rien d'anis et de poivre qui les met encore plus en valeur. Les tanins encadrent le décor parfumé avec tact et simplicité. La fraîcheur ambiante nous laisse les papilles impatientes d'y revenir. A chaque gorgée, les notes aromatiques se décalent pour se mêler autrement et nous révéler d'autres nuances. Tout ceci est bien inscrit dans une structure rigoureuse, qui se laisse progressivement fléchir pour ouvrir son cœur gourmand et généreux.

Vinification: les Gamay poussent dans un sol très hétérogène fait de sables granitiques mélangés d'éclats gréseux, d'argile et de pierres bleues d'origine volcanique, en légers coteaux exposés



Accords

Ce style de rouge truculent se marie fort bien avec un chou farci au lard les jours maigres et au homard les jours gras, ou encore avec un plat chaud ou froid de lentilles, du jambon persillé. Mais aussi avec un Comté à la puissance retenue comme quand il est affiné une vingtaine de mois.

Importé par **VASCO** à 1740 Ternat,
www.vascogroup.com

au sud-sud-est. Ils sont vinifiés en grappes entières avec la technique du chapeau maintenu immergé grâce à une grille de bois, agrémenté de remontage et de délestages. Macération d'une vingtaine de jours. Elevage en cuve béton pendant 1 an.

Le Domaine de la Pirolette

Créé en 1990, le domaine a été repris en 2013 par Virginie et Gregory Barbet (avec quelques copropriétaires). Pirolette

est à la fois le nom d'un des lieux-dits et celui d'une fleur blanche (la pirole). La bâtisse se perche à hauteur de l'église du village de Saint Amour, mais sur la colline d'en face. Les 15ha en culture s'enroulent autour de l'éminence.

Marc Vanhellemont

Imodium 2 mg gélules - Imodium Instant 2 mg comprimés orodispersibles COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Imodium gélules : Une gélule contient 2 mg de chlorhydrate de lopéramide. Excipients à effet notoire : chaque gélule contient 127 mg de lactose monohydraté. Imodium Instant comprimés orodispersibles Un comprimé orodispersible contient 2 mg de chlorhydrate de lopéramide. Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 0,75 mg d'aspartame [E951], ce qui équivaut à 0,42 mg de phénylalanine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule : poudre blanc dans une capsule verte/gris foncé. Comprimé orodispersible : Comprimé lyophilisé, circulaire, de couleur blanc à blanc cassé. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** - Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë. - Traitement symptomatique de la diarrhée chronique d'étiologie diverse. - Imodium peut être recommandé en cas de diarrhée du voyageur (la « turista »). Dans cette indication, un traitement de 2 jours doit suffire. Toutefois, en cas de fièvre ou de sang dans les selles, il est préférable de retarder l'utilisation du médicament jusqu'à ce que le germe causal soit identifié. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Imodium n'est pas un traitement initial en cas de diarrhée grave allant de pair avec une perte de liquide et d'électrolytes. En particulier chez les nourrissons et les enfants, il est préférable de compenser cette perte par voie parentérale ou orale. Adultes et enfants de plus de 6 ans (gélules, capsules molles, solution buvable, comprimés orodispersibles) : Comprimés orodispersibles Les comprimés orodispersibles Imodium Instant sont des comprimés à dissolution rapide qui fondent en quelques secondes sur la langue et sont avalés avec la salive. Ils peuvent être avalés sans prise de liquide. Gélules Les gélules doivent être avalées avec un liquide. Diarrhée aiguë : La dose initiale est de 2 gélules/capsules molles, 2 comprimés orodispersibles ou 4 godets pour les adultes (4 mg), et de 1 gélule/capsule molle, 1 comprimé orodispersible ou 2 godets pour les enfants (2 mg). Ensuite, continuer à prendre 1 gélule/capsule molle, 1 comprimé orodispersible ou 2 godets (2 mg) après chaque selle non moulée. Diarrhée chronique et incontinence anale : La dose initiale est de 2 gélules/capsules molles, 2 comprimés orodispersibles ou 4 godets par jour pour les adultes (4 mg), et de 1 gélule/capsule molle, 1 comprimé orodispersible ou 2 godets par jour pour les enfants (2 mg). La dose est adaptée jusqu'à obtenir quotidiennement 1 à 2 selles moulées, ce qui est généralement possible avec une dose d'entretien de 1 à 6 gélules/capsules molles, 1 à 6 comprimés orodispersibles ou 2 à 12 godets par jour (2 mg-12 mg). Tant pour la diarrhée aiguë que chronique, la dose totale chez les adultes ne peut pas dépasser 8 gélules/capsules molles, 8 comprimés orodispersibles ou 16 godets par jour (16 mg). Chez les enfants, la dose maximale est de 3 gélules/capsules molles, 3 comprimés orodispersibles ou 6 godets par 20 kg de poids corporel (0,3 mg/kg/jour). Il faut cependant veiller à ne jamais dépasser 8 gélules/capsules molles, 8 comprimés orodispersibles ou 16 godets par jour. Enfants de moins de 2 ans : Imodium ne peut pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans. Enfants de moins de 12 ans : Il existe peu de données disponibles concernant l'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8. Sujets âgés Aucune adaptation de la dose n'est exigée chez les personnes âgées. Insuffisance rénale Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Insuffisance hépatique Bien qu'on ne dispose pas de données pharmaco-cinétiques relatives aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique, Imodium doit être utilisé avec précaution chez ces patients du fait de la diminution du métabolisme de premier passage [voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi]. **CONTRE-INDICATIONS** Imodium ne peut pas être administré : en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ; - chez les enfants de moins de 2 ans ; - Imodium Instant comprimés orodispersibles, capsules molles et gélules ne conviennent pas aux enfants de moins de 6 ans. - Imodium ne peut pas être utilisé comme traitement primaire : • chez les patients atteints de dysenterie aiguë caractérisée par la présence de sang dans les selles et par une forte fièvre ; • chez les patients présentant une forme aiguë de colite ulcéreuse ; • chez les patients atteints d'une entérocolite bactérienne provoquée par des organismes invasifs, y compris *Salmonella*, *Shigella* et *Campylobacter* ; • chez les patients souffrant de colite pseudomembraneuse liée à l'administration d'antibiotiques à large spectre. En règle générale, Imodium ne peut pas être utilisé lorsqu'il y a inhibition du péristaltisme intestinal doit être évitée. Ceci en raison du danger possible de complications significatives telles qu'un iléus, un mégacolon et un mégacolon toxique. L'utilisation d'Imodium doit être immédiatement arrêtée en cas de constipation, de distension abdominale ou de signes d'iléus. **EFFETS INDÉSIRABLES** Adultes et enfants à partir de 12 ans La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée auprès de 3 076 adultes et enfants à partir de 12 ans qui ont participé à 31 essais cliniques contrôlés et non contrôlés, lors desquels le chlorhydrate de lopéramide a été utilisé pour le traitement de la diarrhée. 26 essais portaient sur la diarrhée aiguë (N=2755) et 5 essais sur la diarrhée chronique (N=321). Les effets indésirables les plus souvent signalés (avec une incidence ≥ 1%) dans des essais cliniques avec le chlorhydrate de lopéramide en cas de diarrhée aiguë étaient : constipation (2,7%), flatulence (1,7%), céphalées (1,2%) et nausées (1,1%). Dans des essais cliniques sur la diarrhée chronique, les effets indésirables les plus souvent signalés (avec une incidence ≥ 1%) étaient : flatulence (2,8%), constipation (2,2%), nausée (1,2%) et étourdissement (1,2%). Le tableau 1 montre les effets indésirables signalés lors de l'utilisation du chlorhydrate de lopéramide pendant les essais cliniques (en cas de diarrhée aiguë ou chronique ou pour les deux) ou pendant

l'expérience acquise après la commercialisation. Les catégories de fréquence utilisent la convention suivante : 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); et très rare (< 1/10.000). Population pédiatrique La sécurité du chlorhydrate de lopéramide a été évaluée auprès de 607 patients âgés de 10 jours à 13 ans qui ont participé à 13 essais cliniques contrôlés ou non contrôlés lors desquels le chlorhydrate de lopéramide a été utilisé pour le traitement de la diarrhée aiguë. En général, le profil d'effets indésirables dans cette population de patients était comparable à celui qui a été constaté dans des essais cliniques avec du chlorhydrate de lopéramide chez des adultes et des enfants à partir de 12 ans. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles (www.afmps.be; adversedrugs@afmps.be) ou à la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Johnson & Johnson Consumer NV/SA Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Gélules : BE 001215. Comprimés orodispersibles : BE 181422. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 09/2016. **Tableau 1: Effets indésirables** Classes de systèmes d'organes - Indication. Affections du système immunitaire: Réaction d'hypersensibilité, réaction anaphylactique (y compris choc anaphylactique)*, réaction anaphylactoïde: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Affections du système nerveux: Céphalée: Diarrhée aiguë (N=2755): Fréquent. Diarrhée chronique (N=321): Peu fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Fréquent. Etourdissement: Diarrhée aiguë (N=2755): Peu fréquent. Diarrhée chronique (N=321): Fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Fréquent. Somnolence: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Peu fréquent. Perte de conscience*, stupeur*, diminution du niveau de conscience*, hypertonie*, troubles de la coordination*: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Affections oculaires: Myosis: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Affections gastro-intestinales: Constipation, nausée, flatulence: Diarrhée aiguë (N=2755): Fréquent. Diarrhée chronique (N=321): Fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Fréquent. Douleur abdominale, gêne abdominale, bouche sèche: Diarrhée aiguë (N=2755): Peu fréquent. Diarrhée chronique (N=321): Peu fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Peu fréquent. Douleur épigastrique, vomissements: Diarrhée aiguë (N=2755): Peu fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Peu fréquent. Dyspepsie: Diarrhée chronique (N=321): Peu fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Peu fréquent. Iléus* (y compris iléus paralytique), mégacolon* (y compris mégacolon toxique*), glossodynie*: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Gonflement abdominal: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Éruption cutanée: Diarrhée aiguë (N=2755): Fréquent. Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Peu fréquent. Éruption bulleuse* (y compris syndrome de

Emballage	Prix public
Compr. Orodisp. 20 pcs.	10,79 €
Compr. Orodisp. 60 pcs.	19,63 €

POURQUOI CHAQUE PHARMACIE DE VOYAGE DEVRAIT CONTENIR IMODIUM® INSTANT

En toute sécurité, pour vous et votre patient

Le lopéramide reste avec la rehydratation orale, le 1^{er} choix dans toutes les directives¹

Une nouvelle étude apporte des preuves supplémentaires que le lopéramide n'enferme pas les bactéries²

Lorsque la posologie est correcte, le lopéramide ne provoque pas de constipation² (min. 1h avant de prendre une nouvelle dose)³

Le lopéramide normalise la fonction intestinale : il agit de manière antisécrétoire et normalise le transit⁴

Premier choix pour la pharmacie de voyage

- ✓ Peut soulager la diarrhée en 1 heure⁵
- ✓ A prendre sans eau
- ✓ Fond instantanément sur la langue

1. Institut Tropical de Médecine – La diarrhée du voyageur 2017; World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2012; Vidal Recommandations – Caulin et al. 2014; 2. Kantele et al. 2016; 3. Leemans 2013; 4. Leemans 2013; Stephen et al. 1987; 5. Amery et al. 1975



Imodium® Instant

Stevens Johnson, syndrome de Lyell et érythème polymorphe), angio-œdème*, urticaire*, démangeaisons*: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Affections du rein et des voies urinaires: Rétention urinaire*: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fatigue: Diarrhée aiguë + chronique et expérience après com.: Rare. ° L'inclusion de ce terme repose sur des expériences acquises après la commercialisation avec du chlorhydrate de lopéramide. Vu que le processus de détermination des effets indésirables signalés pendant l'expérience acquise après la commercialisation n'a révélé aucune différence entre les indications chroniques et aiguës ou entre les adultes et les enfants, la fréquence est estimée à partir de tous les essais cliniques combinés avec du chlorhydrate de lopéramide, y compris des essais menés chez des enfants ≤ 12 ans (N=3683). ° Voir rubrique 4.4 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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles (www.afmps.be; adversedrugs@afmps.be) ou à la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Johnson & Johnson Consumer NV/SA, Antwerpseweg 15-17, B-2340 Beerse, NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ, BE294366 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE, 07/2016.

NOUVELLE FORMULE
NOUVELLE INDICATION



Wavre, date de la poste

Prix public : 10,70 €
2 à 3 gélules par jour

Cher Docteur,

WILL-PHARMA a le plaisir de vous annoncer la mise sur le marché prochaine de : **HEBUCOL 400 mg gélules**.

Chaque gélule contient 400 mg d'extrait sec (DER 4-6 :1) de feuille d'artichaut (*Cynara scolymus* L. folium).

Hebucol® est un médicament traditionnel à base de plante pour le traitement symptomatique des troubles digestifs tels que la dyspepsie avec sensation de trop-plein, gonflement et flatulence.

Disponible en pharmacie à partir du **01/06/2017**.

Philippe Sapart
Product Manager

Maurienne Will
Administrateur

* Holtmann et al. (2003). efficacy of artichoc leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double blind, multicentre trial. Aliment pharmacol Ther 18:1099-1105. Assessment report (EMA) scynara scolymus L folium. .

DENOMINATION DU MEDICAMENT

HEBUCOL gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Une gélule de HEBUCOL contient : 400 mg extrait sec (DER 4 - 6:1) de feuille d'artichaut (*Cynara scolymus* L. folium) Solvant : eau. Excipients: entre autres: lactose (< 5 g). **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélules de couleur verte. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** HEBUCOL est un médicament traditionnel à base de plante pour le traitement symptomatique des troubles digestifs tels que la dyspepsie avec sensation de trop-plein, gonflement et flatulence. HEBUCOL est un médicament traditionnel à base de plante, dont l'usage est exclusivement basé sur un emploi traditionnel de longue date. L'utilisation de HEBUCOL est recommandée chez l'adulte, chez l'adolescent à partir de 12 ans et chez les personnes âgées. **Posologie et mode d'administration** Posologie Adolescents, adultes et personnes âgées : 2 à 3 gélules par jour. Population pédiatrique : L'usage chez l'enfant de moins de 12 ans n'est pas recommandé (voir section 4.4 : « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Durée d'utilisation Si les symptômes persistent au-delà de 2 semaines de traitement, veuillez consulter un médecin ou un pharmacien. Mode d'administration Pour usage oral. Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active, aux plantes de la famille des stéracées (Composées) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Obstructions du canal biliaire, cholangite, pierres à la vésicule biliaire ou autres maladies biliaires, Hépatite, Rares affections héréditaires telles qu'une intolérance au lactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose et du galactose **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** L'usage chez les enfants de moins de 12 ans est déconseillé vu le manque de données concernant l'usage pédiatrique. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Aucune étude d'interaction n'a été rapportée. **Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse La sécurité de l'emploi pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. La prise de HEBUCOL est déconseillée en l'absence de données suffisantes pendant la grossesse et l'allaitement. Allaitement La sécurité de l'emploi pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. La prise de HEBUCOL est déconseillée en l'absence de données suffisantes pendant la grossesse et l'allaitement. Fertilité Aucune donnée de fertilité n'est disponible, selon la monographie. On ne dispose d'aucune donnée relative aux effets indésirables éventuels sur la fertilité de l'homme et de la femme. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. **Effets indésirables** Troubles gastro-intestinaux De légères diarrhées accompagnées de spasmes, des plaintes d'origine épigastrique tels que nausées, et brûlures d'estomac ont été rapportées. La fréquence est inconnue. Troubles généraux Des réactions allergiques peuvent se produire. La fréquence est inconnue. Si d'autres effets indésirables non mentionnés se produisent, un médecin ou un pharmacien doit être consulté. 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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Nature et contenu de l'emballage extérieur** Les gélules HEBUCOL sont présentées sous blisters PVC/PVDC - Aluminium et emballées dans des emballages cartonnés de 10, 30, 60 et 90 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT** WILL-PHARMA, rue du Manil 80, 1301 Wavre - Belgique. **Délivrance** : libre **NUMERO(S) D'ENREGISTREMENT** BE-TU487653 **DATE DE PREMIER ENREGISTREMENT/DE RENOUELEMENT DE L'ENREGISTREMENT** DATE DE PREMIER enregistrement : 19/01/2016 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 01/2016



2017/10-hebu-mail. Made 4/17

Citroën C3

UN VENT DE FRAÎCHEUR

La nouvelle C3 puise largement son inspiration dans la C4 Cactus, avec cette légèreté qui fait plaisir, tout en soignant son confort et sa connectivité. Belle découverte!





Depuis leur création, les petites Citroën ont toujours disposé de ce brin d'originalité qu'on ne trouvait pas ailleurs. Certes, la toute première C3 était la moins inspirée de toutes (Ami, 2CV, Visa, AX), mais ce n'est plus le cas de cette nouvelle génération, qui puise largement son inspiration dans la C4 Cactus. C'est d'ailleurs pour cela que, outre la signature lumineuse caractéristique des derniers modèles de la marque, on retrouve les fameux *airbumps* (coussins d'air gonflés qui préviennent des petits chocs), mais dans une version ici plus (r)affinée.

SPACIEUSE

Cette nouvelle C3 n'apporte pas qu'un style inédit: elle évolue sur la plateforme remaniée de l'actuelle Peugeot 208. Partant, elle s'est allongée de 5cm (3,99m) tout en abaissant sa ligne de pavillon de 4cm (1,49m) pour soigner ses caractéristiques aérodynamiques, alors que son empattement s'est étiré de 7,5cm. On comprend vite pourquoi la belle se montre particulièrement habitable. De fait, la place à bord apparaît en net progrès car la banquette peut désormais accueillir des passagers mesurant jusqu'à 1,80m, à condition toutefois de ne pas retenir l'option «toit panoramique», réduisant la hauteur disponible de quelques centimètres. Le coffre présente, quant à lui, un volume généreux pour la catégorie (300l). Dommage que son accès soit peu pratique en raison d'un seuil de chargement élevé.

ELLE SAIT TOUT FAIRE

La gamme des groupes motopropulseurs comprend, au lancement, trois moteurs essence (1.2 Puretech de 68, 82 et 110ch) et deux diesel (1.6 BlueHDi de 75 et 100ch). S'agissant d'une citadine – et le diesel étant tombé en désuétude –, nous nous sommes concentrés sur les mécaniques essence qui, selon Citroën, représenteront plus de 80% des ventes du modèle. Les 1.2 Puretech de 82 et 110ch ont de beaux jours devant eux car, bien

Le confort de suspension est remarquable, même avec les grandes roues optionnelles de 17 pouces.

que légèrement vibrants, ces pétillants 3 cylindres séduisent par leur caractère alerte et leurs capacités en reprises.

Si on réservera logiquement la version de 82ch à la ville, le Puretech de 110ch se montre plus à son aise sur la route et les autoroutes, mettant à profit les 205Nm (dès 1.500tr/min.) soufflés par son turbocompresseur. Cette petite perle-là sait tout faire! Autre bonne nouvelle: le confort de suspension est remarquable, même avec les grandes roues optionnelles de 17 pouces.

GEEK

La tenue de route est par ailleurs facile à appréhender, mais sans doute un peu moins vive et équilibrée que sur la Peugeot 208 qui, il est vrai, fait référence dans ce domaine. Cela dit, les utilisateurs seront probablement plus intéressés de connaître les multiples possibilités de personnalisation, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, avec 9 teintes pour la caisse monochrome ou bi-ton, pavillon noir, blanc ou rouge, et 3 selleries proposées en plus de celle grise de série. Ou encore les capacités de connectivité de la voiture, qui profite d'une évolution de l'interface de la 208 pour davantage de rapidité. Citroën propose en outre une caméra de bord baptisée *ConnectedCam* permettant de filmer la route (pratique en cas d'accident) et de faire des photos ou des vidéos des paysages pour les partager ensuite sur les réseaux sociaux. On n'arrête pas le progrès!

Arnaud Dellicour

ARTERIN®

Aide à contrôler le taux de cholestérol



LA PLUS HAUTE QUALITE EVIDENCE-BASED



La levure rouge de riz avec des garanties de qualité fortes

- Monacoline K standardisée
- Sans citrinines
- Contrôlée 2 x
- GMP & ISO

La forme la plus étayée scientifiquement (lactone > acide)

- Effet prouvé sur le LDL
- Résultat prouvé sur la mortalité
- Pas de changement dans la CK, ni dans les paramètres du foie ou des reins



ARTERIN®

10 mg de Monacoline K par comprimé



ARTERIN® PLUS

10 mg de Monacoline K + Q10

Sources: • Propre étude belge auprès de 800 patients coordonnée par le Prof. Balon Perin • American Journal of Cardiology 2008;101:1698-1693 • American Journal of Cardiology 2010;105:198-204 • Etude American Journal of Cardiology 2010
Lipid-Lowering Efficacy of Red Yeast Rice in a population intolerant to statins

* IMS 2016



La solution rapide & naturelle
contre la diarrhée

Pour
toute la
famille! *

Tasectan® et la vie reprend!