17 août 2017 • Hebdomadaire • Charleroi - MassPost • P916057

MEDI-SPHERE 560

L'HEBDO DU GÉNÉRALISTE

ACTUALITÉS SOCIO-PROFESSIONNELLES
Ce qui s'annonce pour la rentrée

ACTUALITÉS MÉDICALES
L'adhésion, clé du succès thérapeutique

GASTRO NEWS
Le point sur 40 ans de transplantation hépatique (partie II)

COMMENT APPRÉHENDER LES MALADIES INFECTIEUSES CHEZ LES MIGRANTS?

trinomia
acide acétylsalicylique
atorvastatine
ramipril
THERABEL

www.medi-sphere.be

MS_27.560_F_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

SERVIER

BF 17 HT C2 SB PR SP 01 – Date d'approbation de l'information médicale : 08/02/2017

MEDI-SPHERE
est une publication
réservée aux généralistes
et gastro-entérologues.

HEBDOMADAIRE
35 numéros/an
Tirage: 13.500 exemplaires

DIRECTEUR DE PUBLICATION:
Vincent Leclercq

RÉDACTRICE EN CHEF:
Johanne Mathy
j.mathy@medi-sphere.be

RÉDACTION:
Claude Leroy
Jean-Yves Hindlet
Michèle Langendries
Philippe Mauclet
Filip Ceulemans
Pascal Selleslagh
Michel Verlinden

ASSISTANTE DE RÉDACTION:
Esther De Groot
redac@rmnet.be

SALES MANAGER:
Catherine Motte
sales@rmnet.be

PRODUCTION:
Witold de Campo
Pierre-Yves Derkenne
Sandrine Virlée

MEDICAL DIRECTOR:
Dominique-Jean Bouilliez

EDITEUR RESPONSABLE:
Vincent Leclercq

ABONNEMENT ANNUEL:
€375 (Belgique)

WEB:
www.medi-sphere.be

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

COPYRIGHT
PromoHealth asbl
12, avenue Marie-Antoinette
1410 Waterloo

reflexion medical network

UPP
Membre de l'Union
des Editeurs de
la Presse Périodique

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable du contenu des articles signés, qui engagent la responsabilité de leurs auteurs. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande une vérification extérieure des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques recommandées. Le contenu des lectures rapides n'engage pas la responsabilité des auteurs.

LES CELLULES CANCÉREUSES TALONNÉES PAR LA RECHERCHE

La recherche en oncologie progresse aujourd'hui à une vitesse fulgurante: à mesure qu'ils comprennent de mieux en mieux les secrets des cellules cancéreuses, scientifiques et médecins découvrent de nouveaux moyens toujours plus efficaces de les combattre, souvent assortis de nouvelles modalités de dépistage et de traitement. La recherche talonne littéralement les pathologies malignes, et il ne fait aucun doute qu'elle est à la veille de grandes découvertes!

Pourtant, la notion de «percée» est à utiliser avec une certaine prudence dans le domaine de l'oncologie, tant il est vrai qu'elle ne sera pas interprétée de la même manière par un chercheur spécialisé dans son laboratoire et par un patient. Le premier vous dira sans doute qu'il y en a tous les mois, mais leur impact clinique concret ne sera souvent perceptible pour le second qu'à beaucoup plus longue échéance… Reste que si l'on additionne toutes les avancées scientifiques majeures de la décennie écoulée, il est indubitable que nous nous trouvons aujourd'hui à un moment-charnière. D'ici à 10 ans, nous espérons être en mesure de guérir 80% des patients cancéreux, contre un peu plus de 60% aujourd'hui et moins de 50% il y a 10 ans – une progression accélérée due principalement à une série de nouveaux traitements qui n'étaient jusqu'ici pas repris dans les statistiques, tels que les thérapies moléculaires et immunes.

Il convient néanmoins d'apporter deux précisions à ces chiffres. Il faut tout d'abord s'entendre sur la notion de «guérison», qui suppose au sens le plus strict l'éradication complète et définitive de la maladie ou, dans un sens plus large, sa réduction à une pathologie chronique susceptible d'être adéquatement traitée. Efforçons-nous donc au minimum de parvenir, demain, à assurer à 80% des patients cancéreux une thérapie chronique appropriée pour le reste de leur vie. Le second bémol, c'est que le cancer ne disparaîtra jamais complètement – au contraire, il sera amené à devenir encore plus fréquent dans le futur, puisqu'il s'agit finalement d'une maladie du vieillissement liée au moins en partie à notre mode de vie moderne. Une raison supplémentaire de continuer à investir d'une part dans la prévention et d'autre part dans la recherche fondamentale et (pré)clinique…

Pourquoi le cancer se guérit-il de mieux en mieux? Cette évolution tient tout d'abord à notre connaissance fondamentale de la cellule cancéreuse. Encore limitée il y a une dizaine d'années, elle s'étend aujourd'hui aux plus infimes méandres moléculaires et génétiques grâce à la technologie et aux nouvelles notions biomédicales, et elle nous permet ainsi de dresser une véritable carte d'identité de la cellule maligne. Une cellule «supérieure», certes, mais qui a aussi ses limites… Et mieux nous les connaissons, plus ce «profilage» devient complet. Nous comprenons aussi de mieux en mieux l'environnement de la cellule cancéreuse et la manière dont elle réagit et interagit avec les cellules et tissus avoisinants. Cette connaissance de plus en plus poussée de son fonctionnement et de son développement nous donne les armes pour mieux la combattre, d'une part en développant de nouveaux médicaments plus ciblés qui n'agissent plus sur l'organisme tout entier mais uniquement sur la tumeur, et d'autre part en affinant nos techniques de dépistage. Identifier rapidement la maladie reste en effet essentiel… Et si cet objectif pouvait, dans un avenir proche, être réalisé à l'aide d'une «biopsie liquide», une intervention précoce devrait nous permettre d'éviter bien des souffrances humaines.

Quoi qu'il en soit, l'avenir semble aujourd'hui prometteur. Un monde entièrement sans cancer restera sans doute une utopie, mais le rêve se rapproche de jour en jour… Et le moment où nous n'aurons plus à craindre le crabe n'est plus bien loin. C'est désormais à lui d'avoir peur de nous!

Pr Filip Lardon

Chef de service du centre de recherche en oncologie et vice-recteur, Universiteit Antwerpen

- Naar een wereld zonder kanker? Hoe wetenschap de ziekte overwint. Filip Lardon. Ed. Manteau, 2017
- Kanker. Inzichten en vooruitzichten. Filip Lardon. Ed. De Boeck, 2016

ON0855F

DÉNOMINATION DU MEDICAMENT ABILIFY 10 mg - 15 mg - 30 mg comprimés. ABILIFY 7,5 mg/ml solution injectable. ABILIFY 1 mg/ml solution buvable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient respectivement 10 mg, 15 mg ou 30 mg d'aripiprazole. Chaque ml de solution injectable contient 7,5 mg d'aripiprazole. Chaque ml de solution buvable contient 1 mg d'aripiprazol. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. Solution injectable. Solution buvable. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** *Comprimés et solution buvable:* Traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgé de 15 ans ou plus. Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récidives d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole. Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines. *Solution injectable:* Pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients adultes schizophrènes ou présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement par aripiprazole solution injectable doit être arrêté et remplacé par l'ABILIFY par voie orale dès que l'état clinique du patient le permet. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** *Posologie pour les comprimés et la solution buvables: Adultes:* Schizophrénie: la posologie initiale recommandée d' ABILIFY est de 10 ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour administrée en une seule prise, pendant ou en dehors des repas. Un système doseur gradué et un bouchon doseur gradué à 2 ml sont fournis dans la boîte. ABILIFY est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg. Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: la posologie initiale recommandée pour ABILIFY est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association. Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg. Prévention des récidives des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: pour la prévention des récidives d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient. *Population pédiatrique:* La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus: la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg. ABILIFY est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée. L'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients schizophrènes de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (voir «Effets indésirables»). Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus: la dose recommandée de ABILIFY est de 10 mg/jour administré en une seule prise pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY solution buvable 1 mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5 mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. La durée du traitement doit être aussi courte que nécessaire afin de contrôler les symptômes et ne doit pas dépasser 12 semaines. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée et une dose quotidienne de 30 mg a été associée à une augmentation substantielle de l'incidence des effets indésirables significatifs incluant les symptômes extrapyramidaux (SEP), la fatigue et la prise de poids (voir «Effets indésirables»). Par conséquent, des doses supérieures à 10 mg/jour doivent être utilisées pour des cas exceptionnels et associées à une surveillance clinique étroite (voir «Effets indésirables»). Les patients plus jeunes présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables associés à l'aripiprazole. Par conséquent, l'utilisation de ABILIFY n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans (voir «Effets indésirables»). Irritabilité associée à un trouble autistique: la sécurité et l'efficacité de ABILIFY chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite. Tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette: la sécurité et l'efficacité d'ABILIFY chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite. *Posologie pour la solution injectable: Adultes:* La dose initiale recommandée d'ABILIFY solution injectable est de 9,75 mg (1,3 ml), administrée en une seule injection intramusculaire. La fourchette de dose efficace d'ABILIFY solution injectable est de 5,25 à 15 mg en une seule injection. Une dose plus faible de 5,25 mg (0,7 ml) peut être administrée en fonction de l'état clinique du patient et des médicaments déjà administrés en traitement d'entretien ou en traitement aigu. Une seconde injection peut être administrée 2 heures après la première en fonction de l'état clinique du patient. Il ne faut pas administrer plus de trois injections d'aripiprazole par 24 heures. La dose quotidienne maximale d'aripiprazole est de 30 mg (incluant toutes les formes galéniques d'ABILIFY). Pour plus d'informations sur la poursuite du traitement par l'aripiprazole par voie orale, se reporter au résumé des caractéristiques d'ABILIFY comprimés ou d'ABILIFY solution buvable. *Population pédiatrique:* Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. *Pour les comprimés, la solution injectable et la solution buvables:* Insuffisants hépatiques: Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Insuffisants rénaux: Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Patients âgés: L'efficacité d'ABILIFY dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires de type I chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient. Sexe: Aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme. Fumeurs: aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme d'aripiprazole. Ajustements posologiques liés aux interactions: Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée. Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée. *Mode d'administration: ABILIFY comprimés et solution buvable* sont à utiliser par voie orale. La solution buvable d'ABILIFY peut être utilisée comme une alternative aux comprimés chez les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés d'ABILIFY. ABILIFY solution injectable est utilisé par voie intramusculaire. Pour augmenter l'absorption et réduire la variabilité, il est recommandé de pratiquer l'injection dans le muscle deltoïde ou de faire une injection intramusculaire profonde dans le grand fessier, en évitant les régions adipeuses. *ABILIFY solution injectable* ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. ABILIFY solution injectable est prêt à l'emploi et est destiné seulement à une utilisation de courte durée. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** *Résumé du profil de sécurité:* Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques avec l'aripiprazole *par voie orale*, contrôlées versus placebo, sont akathisie et nausées, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les études cliniques avec l'aripiprazole *solution injectable*, contrôlées versus placebo, sont nausées, étourdissement et somnolence, chacun apparaissant chez plus de 3% des patients. Tous les effets indésirables sont énumérés par classe de système d'organe et fréquence : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000 à < 1/100), rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rares (< 1/10 000). La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de rapports spontanés. En conséquence, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'« indéterminée». A l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. *Affections hématologiques et du système lymphatique* - fréquence indéterminée: leucopénie, neutropénie, thrombopénie. *Affections du système immunitaire* - fréquence indéterminée: réaction allergique (par ex. réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire). *Affections endocriniennes* - peu fréquent: hyperprolactinémie - fréquence indéterminée: coma diabétique hyperosmolaire, acidocétose diabétique, hyperglycémie. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* - fréquent: diabète - peu fréquent: hyperglycémie - fréquence indéterminée: hyponatrémie, anorexie, perte de poides, prise de poids. *Affections psychiatriques* - fréquent: insomnie, anxiété, impatiences - peu fréquent: dépression, hypersexualité - fréquence indéterminée: tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli, jeu pathologique, agressivité, agitation, nervosité. *Affections du système nerveux* - fréquent: akathisie, trouble extrapyramidal, tremblement, céphalée, sédation, somnolence, sensation, vertigineuse - peu fréquent: dyskinésie tardive, dystonie - fréquence indéterminée: syndrome malin des neuroleptiques (SMN), état de grand mal épileptique, syndrome sérotoninergique, trouble du langage. *Affections oculaires* - fréquent: vision trouble - peu fréquent: diplopie. *Affections cardiaques* - peu fréquent: tachycardie - fréquence indéterminée: mort subite inexpliquée, torsades de pointes, QT allongé, arythmies ventriculaires, arrêt cardiaque, bradycardie. *Affections vasculaires* - peu fréquent: pression diastolique augmentée (uniquement pour la solution injectable), hypotension orthostatique - fréquence indéterminée: thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde), hypertension, syncope. *Affections respiratoires,* thoraciques et médiastinales - peu fréquent: hoquet - fréquence indéterminée: pneumonie de déglutition, laryngospasme, spasme oropharyné. *Affections gastro-intestinales* - fréquent: constipation, dyspepsie, nausées, ptyalisme, vomissement – peu fréquent: bouche sèche (uniquement pour la solution injectable) - fréquence indéterminée: pancréatite, dysphagie, diarrhée, gêne abdominale, gêne de l'estomac. Affections hépatobiliaires - fréquence indéterminée: insuffisance hépatique, hépatite, ictère, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* - fréquence indéterminée: rash, réaction de photosensibilité, alopécie, hyperhidrose. Affections musculosquelettiques et systématiques - fréquence indéterminée: rhabdomyolyse, myalgie, raideur. *Affections du rein et des voies urinaires* - fréquence indéterminée: incontinence urinaire, rétention urinaire. *Affections gravidiques, puerpérales et périnatales* - fréquence indéterminée: syndrome de sevrage médicamenteux néonatal. Affections des organes de reproduction et du sein - fréquence indéterminée: priapisme. Troubles généraux et anomalies au site d'administration - fréquent: fatigue - fréquence indéterminée: trouble de la thermorégulation (par ex. hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique. Investigations - fréquence indéterminée: Glycémie augmentée, hémoglobine glycosylée augmentée, fluctuation du glucose sanguin, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. **Description des effets indésirables sélectionnés:** *Symptômes extrapyramidaux:* Schizophrénie - dans une étude clinique contrôlée long terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée versus placebo, l'incidence des SEP était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des SEP était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* - dans une étude clinique contrôlée de 12 semaines, l'incidence des SEP était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique de 12 semaines, l'incidence des SEP était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée versus placebo à long terme de 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des SEP était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo. *Akathisie:* Dans les études cliniques contrôlées versus placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo. *Dystonie:* Effet de classe: des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent: spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aigüe a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes. Prolactine Dans les essais cliniques pour les indications approuvées et après la commercialisation, une augmentation et une diminution du taux de prolactine sérique ont été toutes deux observées par rapport à la valeur initiale après traitement avec l'aripiprazole. Investigations: Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives, il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo. **Population pédiatrique**: *Schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus:* Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des réactions suivantes qui ont été rapportées plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole oral que chez les adultes sous aripiprazole oral (et plus fréquemment que sous placebo): somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents (≥ 1/10), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés (≥ 1/100, < 1/10). Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo. L'analyse poolée d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et les garçons (< 2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement. Au seins d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée à une posologie allant de 5 mg à 30 mg d'aripiprazole pendant une période allant jusqu'à 72 mois, l'incidence d'une prolactine sérique basse chez les filles (< 3 ng/ml) et chez les garçons (< 2 ng/ml) était respectivement de 25,6% et 45,0%. *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I* chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus: La fréquence et la nature des effets indésirables chez les adolescents atteints de troubles bipolaires de type I étaient similaires à celles observées chez les adultes, à l'exception des réactions suivantes: très fréquemment (≥ 1/10) somnolence (23,0%), troubles extrapyramidaux (18,4%), akathisie (16,0%) et fatigue (11,8%); fréquemment (≥ 1/100, < 1/10) douleur abdominale supérieure, augmentation de la fréquence cardiaque, prise de poids, augmentation de l'appétit, contractions musculaires et dyskinésie. Les effets indésirables suivants avaient une relation effet-dose possible: troubles extrapyramidaux (l'incidence était de 9,1% à une posologie de 10 mg, 28,8% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo); et akathisie (l'incidence était de 12,1% à une posologie de 10 mg, 20,3% à une posologie de 30 mg et 1,7% pour le placebo). Les variations moyennes de poids chez l'adolescent présentant des troubles bipolaires de type I après 12 et 30 semaines de traitement étaient respectivement de 2,4 kg et 5,8 kg avec l'aripiprazole et de 0,2 kg et 2,3 kg avec le placebo. Dans la population pédiatrique, une somnolence et une fatigue ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints de troubles bipolaires par rapport à ceux atteints de schizophrénie. Dans la population pédiatrique atteinte de troubles bipolaires (patients âgés de 10 à 17 ans), exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines, l'incidence des taux plasmatiques bas de prolactine était de 28,0% chez les filles (< 3 ng/ml) et de 53,3% chez les garçons (< 2 ng/ml). **TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Comprimés: 28 x 10 mg: EU/1/04/276/007; 98 x 10 mg: EU/1/04/276/010; 28 x 15 mg: EU/1/04/276/012; 98 x 15 mg: EU/1/04/276/015; 30 mg: EU/1/04/276/017. Solution injectable: EU/1/04/276/036. Solution buvable: EU/1/04/276/034. **DÉLIVRANCE** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 22/06/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: http://www.ema.europa.eu.

Déclaration des effets indésirables suspectés: Les professionnels de santé sont inviter à notifier tout effet indésirable suspecté via les systèmes nationaux de déclaration: en Belgique - FAHMP, Division Vigilance, www.afmps.be ou par email: adversedrugreactions@fagg-afmps.be, au Luxembourg - Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. Les effets indésirables doivent également être notifiés à: Otsuka Pharmaceutical Europe LTD. Tél. +44 203 747 5000.

	Prix public[1]	Intervention patient VIPO	Intervention patient actif
28 comprimés de 10 mg	**59,82 €**	**7,90 €**	**11,90 €**
98 comprimés de 10 mg	**152,85 €**	**9,80 €**	**14,80 €**
28 comprimés de 15 mg	**59,82 €**	**7,90 €**	**11,90 €**
98 comprimés de 15 mg	**152,85 €**	**9,80 €**	**14,80 €**
28 comprimés de 30 mg	**68,93 €**	**7,90 €**	**11,90 €**

SOMMAIRE

3
ÉDITO
Les cellules cancéreuses talonnées par la recherche
Pr Filip Lardon (UAntwerpen)

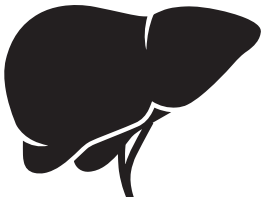
7
ACTUALITÉS SOCIO-PROFESSIONNELLES
Projet de soins personnalisé et anticipé
Esquisser le comment mourir
Johanne Mathy

9
Ces dossiers qui reviendront à la Une
Johanne Mathy

12
COURRIER DES LECTEURS

13
ACTUALITÉS MÉDICALES
L'adhésion, clé du succès thérapeutique
Sur base d'un entretien avec le Pr Bernard Vrijens (WestRock Healthcare; ULg; *European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence*)

GASTRO NEWS



LE POINT SUR 40 ANS DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE
Dossier composé suite au symposium d'adieu du Pr Lerut (Clin. Univ. St-Luc)

20
Partie III:
Transplantation hépatique pour des métastases colorectales

24
Partie IV:
Le reconditionnement du greffon hépatique: y a-t-il de l'espoir?

31
PUBLIC HEALTH
Migrants et maladies infectieuses
Dr Rémy Demeester (CHU de Charleroi)

38
ŒNO-SPHERE

41
AUTO-SPHERE

Vivez et bougez !

ARTILANE®: l'ampoule buvable pour vivre et bouger

Acide hyaluronique + Collagène + Antioxydants

Avez-vous des questions concernant ARTILANE®?
Demandez conseil à votre médecin ou informez-vous sur notre site internet

ARTILANE® est disponible en pharmacie Code CNK 2550-739.
15 ampoules 19,45 Euro.

TRB CHEMEDICA

Distributeur: TRB CHEMEDICA AG
Boîte postale 1129 · 85529 Haar/München, Allemagne
info@trbchemedica.be · www.trbchemedica.be

Fabricant: *OPKO Health Spain S.L.U.*
Pl. Europa 13-15, Local 2 · 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Espagne
26–04759 CAT/26–03340 GE

PROJET DE SOINS PERSONNALISÉ ET ANTICIPÉ

ESQUISSER LE COMMENT MOURIR

Johanne Mathy

De nos jours, on règle tout avant de partir. On planifie. On exonère ses proches, à coup d'assurance obsèques, de démarches et de frais lors du décès. En revanche, on imagine rarement l'avant, les angoissantes étapes de fin, le «comment on voudrait partir», idéalement. Le Projet de soins personnalisé et anticipé (PSPA) outille le médecin de famille (et d'autres soignants) pour esquisser plutôt qu'esquiver cette réflexion. Et toucher du doigt ce que revêt pour tel patient l'expression «mourir dans la dignité», qui compte autant d'acceptions que d'individus.

PSPA, quatre petites lettres pour désigner un gros chantier: cerner avec une personne (âgée, mais pas exclusivement) ce qu'elle souhaite comme accompagnement dans l'ultime ligne droite de son existence – surtout si un jour elle n'est plus à même de l'exprimer par elle-même. Parler de l'intensité des interventions destinées à prolonger sa vie, par exemple, si c'est sans réel espoir. Où veut-elle qu'on place le curseur, entre ténacité médicale et lâcher-prise?

On ne vous apprend rien: ce n'est évidemment pas une conversation aisée. Elle est émotionnellement chargée et ne peut être expédiée. Et tous les médecins généralistes – sans doute aussi une partie de ceux qui prétextent ne pas avoir le temps de s'y lancer – ne s'y sentent pas à l'aise. Ils peuvent désormais s'outiller, grâce à des documents qui forment une trame pour ouvrir le dialogue avec le patient.

DU HOME À L'HÔPITAL ET AU DOMICILE

Ces documents ont été finalisés par trois associations partenaires: la plateforme de soins palliatifs du Brabant wallon (Pallium), la Fédération des CPAS et le CHU Mont-Godinne. Après avoir travaillé plus d'un an et demi sur le sujet, en sollicitant de nombreux partenaires autorisés, ils ont levé le voile sur le résultat lors du colloque «En route pour la vie», fin juin, en région namuroise.

MS11792F

Pallium avait, il est vrai, une expertise d'avance dans le domaine, ayant testé et affiné il y a 2 ans, sous la houlette de la Fondation Roi Baudouin, la démarche PSPA, mais en maison de repos. Les homes n'étant pas le seul milieu de vie où cette approche trouve à s'appliquer, l'hôpital et le domicile ont été inclus dans le raisonnement.

LES TROIS PARTIES D'UN TOUT

Le médecin généraliste qui sent qu'avec tel ou tel de ses patients (âgés), il serait indiqué de discuter les choix qui risquent de se poser en fin de vie – surtout quand la période promet d'être compliquée en raison d'une situation médicale et/ou familiale particulière, par exemple – peut donc s'appuyer sur un trio de carnets formant un tout, mais séparés pour plus de maniabilité (*).

Le premier est un «carnet de vie». On y mentionne les noms et coordonnées des proches du patient, des éléments importants de son vécu, des paroles qu'il a envie de transmettre, ses convictions spirituelles ou encore ses choix quant aux rites funéraires. Le dernier carnet, appelé les «conditions d'utilisation», est, pour faire bref, un guide d'emploi du PSPA. Il stipule à qui transmettre pour les faire respecter les souhaits qui y sont consignés. La partie centrale est celle qui concernera le plus directement le médecin traitant, puisqu'elle renferme les «déclarations de volonté» – en ce compris d'ordre médical. Elle possède d'ailleurs une valeur légale, soulignent les trois partenaires.

OUI, NON, SANS AVIS ACTUELLEMENT

Ce cahier contient les différents formulaires officiels liés aux choix de fin de vie, comme par exemple la «déclaration anticipée de volonté relative au traitement». Celle-ci reprend une série de propositions que le patient cochera – ou non, ou pas immédiatement parce qu'il ne peut encore se prononcer –, à commencer par la volonté d'être transféré de son milieu de vie à l'hôpital en cas de problème jugé critique. Il précisera les circonstances dans lesquelles son choix s'applique, par exemple s'il se trouve dans un état de dégradation physique et/ou intellectuelle profonde.

La déclaration évoque également l'accord d'être réanimé, de recevoir une alimentation et une hydratation artificielles, de bénéficier d'une assistance respiratoire, de voir sa vie artificiellement prolongée si aucune amélioration n'est médicalement envisageable, de subir encore des examens qui ne seraient pas liés à une recherche de confort… Elle aborde les souhaits par rapport au soulagement de la douleur, aux soins palliatifs. La déclaration n'est pas limitée dans le temps, sauf modification ou révocation de la part du patient. Il est conseillé que ce dernier la partage avec des proches et avec ses soignants, au cas où lui-même deviendrait inapte à se faire entendre.

Le volet «déclarations de volonté» du PSPA inclut également une déclaration anticipée d'euthanasie, en ce sens qu'il reproduit le document officiel à signer en présence de deux témoins majeurs et valable 5 ans. Il propose aussi une case pour signaler l'existence d'une pareille déclaration, en précisant quand et dans quelle commune elle a été enregistrée.

SAVOIR PRENDRE LE TEMPS

On y trouve encore d'autres documents officiels à employer, comme les formulaires estampillés SPF Santé publique pour la désignation d'un mandataire ou d'une personne de confiance (avec, par la même occasion, une distinction utile entre ces deux notions), et la déclaration Beldonor de dons d'organes ou de tissus post-mortem. La section se clôture sur la liste et les coordonnés des services universitaires à contacter pour un legs de corps à la science.

L'ensemble de la démarche PSPA s'appuie de fait sur le bouquet de législations de 2002: lois sur les droits des patients, sur les soins palliatifs, de dépénalisation de l'euthanasie. A entendre certains intervenants lors du colloque «En route pour la vie», elles ne sont pas toujours suffisamment connues du grand public – ni de certains professionnels. Un certain paternalisme – «je sais ce qui est bon pour vous…» – peut régner dans l'accompagnement de certains patients âgés. Peut-être parce que, sous la pression de la pendule, les équipes de soignants trouvent plus rapide de décider et faire à la place que de laisser décider et faire avec. La démarche PSPA propose de prendre le temps, de se donner les moyens, que l'aîné ait voix au chapitre jusqu'au bout.

Comme *Medi-Sphere* l'a entendu plus d'une fois au contact de convaincus de l'approche, avoir eu l'opportunité de régler en prévision des instants ultimes ces «détails» qui n'en sont pas est source d'apaisement et de plus grande tranquillité d'esprit pour le patient âgé. Cela peut aussi éviter que des familles se déchirent face à des choix délicats à poser alors que leur parent n'est plus en état de les orienter – puisqu'ils auront été débroussaillés. Et le volet des volontés relatives au traitement constitue un fil rouge précieux pour guider les interventions, «l'interventionnisme»…, du corps médical. ■

(*) On pourra se les procurer auprès de la Fédération des CPAS, sur http://uvcw.be, à partir du 15/8. Toute cette approche de Projet de soins personnalisé et anticipé connaîtra assurément de la publicité à l'automne, la Fondation Roi Baudouin et les partenaires de projet travaillant à un e-learning vers les MG en compagnie de la SSMG.

CES DOSSIERS QUI REVIENDRONT À LA UNE

Johanne Mathy

L'été, vous ne voyez pas atterrir (beaucoup de) *Medi-Sphere* dans vos boîtes aux lettres. La rédaction n'en suit pas moins l'actualité de la profession. Elle vous la propose en ligne, sur www.medi-sphere.be, et en relaie l'essentiel par *newsletter*. Ces dernières semaines, différents sujets, plus ou moins prévisibles, plus ou moins surprenants, ont défrayé la chronique. De toute évidence, ils reviendront sur le tapis à la rentrée. Mise en jambes.

L'ORDRE PRÊCHE POUR DES DMG ET SUMEHR IMPOSÉS

Mi-juillet, le Conseil national de l'Ordre, s'étant penché sur l'e-santé, s'est prononcé pour deux obligations légales concourant selon lui à la disponibilité permanente de données médicales dans l'intérêt du patient. Celle, pour tout citoyen, de posséder un DMG chez un généraliste de son choix et celle, pour tout MG, d'émettre et d'actualiser un sumehr par patient, avec contenu minimal imposé. Pour l'Ordre, les incitants actuels visant à multiplier DMG et sumehrs sont «insuffisamment contraignants». Réaction étonnée et irritée de la défense professionnelle: sur quelles plates-bandes qui ne sont pas les siennes l'Ordre s'avance-t-il? Sans même avoir consulté auparavant les forces vives de la médecine générale et en se présentant aux autorités comme l'interlocuteur tout trouvé dans l'élaboration de ce cadre coercitif nouveau… Tant pour l'ABSyM que pour le GBO, le Conseil national sort de ses prérogatives déontologiques. Si le GBO n'est pas hostile, au contraire, à ce qu'on rappelle l'importance du DMG, vouloir l'imposer à toute la population est excessif. Quant à l'ABSyM, elle se demande sur quelle base EBM reposent les assertions ordinales voulant que libre choix et libre accès tirent vers le bas la qualité. Les deux mouvements rappellent du reste les dangers d'une informatisation médicale à la *big brother* qui, au nom de la disponibilité permanente de données, s'encombrerait peu de notions comme la sécurité, le secret, le respect de la vie privée…

SOINS AUX ENFANTS: LE PÉDIATRE D'ABORD?

Fin juin, l'Académie belge de pédiatrie, mix d'organisations universitaires et professionnelles, s'attirait les foudres de la médecine générale. Dans une note de vision, elle affirmait le rôle primordial du pédiatre – c'est de bonne guerre – et s'alarmait d'un déficit de moyens que le remodelage des hôpitaux risquait de creuser. Mais le document comptait également des passages questionnant les capacités du MG à prendre en charge les enfants, sauf à supposer qu'on le forme mieux, et réclamant que le pédiatre tienne aussi un DMG. Début juillet, l'incendie à peine maîtrisé, la presse flamande citait le président de l'Académie, le Pr Yvan Vandenplas (UZ Brussel), qui

MS11793F

conseillait de préférer le pédiatre au généraliste pour soigner un enfant malade. Une offensive bis qui a déclenché les protestations outrées du GBO et de l'ABSyM à échelle moins confidentielle que dans la presse spécialisée, criant à l'atteinte à la confraternité, à l'image du MG et à l'organisation des soins de santé. Courbe rentrante du Pr Vandenplas, présentant ses excuses via un communiqué où il regrettait la façon dont ses propos avaient été présentés. Pour certains MG, le journaliste-qui-déforme a bon dos, eu égard à la limpidité de la note initiale. La rentrée offrira sans doute l'occasion aux deux disciplines de s'expliquer sans presse interposée. Du côté du Collège de la médecine générale, il était en tout cas question de préparer cet été une contre-argumentation sereine et d'appeler au dialogue.

(POSTES DE) GARDE: UNE RÉFORME À ÉPLUCHER

Début juillet, Maggie De Block a dévoilé à la profession – du moins à la *task force* concernée – les axes principaux d'un plan de réforme des PMG biberonné aux conclusions de l'audit. Une idée maîtresse est que postes, urgences et triage via le 1733 «soient mieux coordonnés». Zéro surprise. L'équipe de la ministre suggère une réorganisation en réseaux (par fusion de structures existantes et arrimage de nouvelles initiatives), gage de plus d'efficacité e.a. dans l'organisation de la nuit noire. Un réseau couvrirait 400.000 habitants et posséderait son coordinateur. L'approche visera à combler les zones non desservies – dont on sait qu'elles se situent majoritairement en Flandre. Tous les postes seront par ailleurs invités à adopter la même forme d'organisation, afin d'uniformiser fonctionnement et financement. Voilà des déclarations apéritives qui rassasieront peut-être le grand public mais qui laissent la profession avec une foule de questions. Côté francophone, des commentaires groupés (via le Collège de médecine générale) sont en gestation.

6 MILLIONS DE CONSENTEMENTS, AUTANT DE CONTENTEMENT?

Maggie De Block est coutumière des cocoricos sur l'explosion du nombre de citoyens à avoir dit «ok» à l'échange électronique de leurs données de santé. Le 17 juillet, on était à 6.000.333 consentements éclairés. C'est de fait une belle progression, soutenue par une campagne officielle, quand on voit d'où l'on part: 35.000 consentements en début de législature, 1 million en mai 2015, 2,5 millions en mars 2016, 5 millions début 2017 et 6 millions à présent. Il serait assurément fort éclairant aussi de savoir si les échanges auxquels il est consenti ont bien lieu. Si les sumehrs, par exemple, qui valent une prime aux MG pratiquants, sont effectivement consultés, par qui et dans quelle mesure. Par ailleurs, même les plus ardents défenseurs de l'ordinateur en pratique MG s'agacent de dysfonctionnements dans les systèmes développés à leur attention. La SSMG a lancé fin juin un formulaire de notification des bugs rencontrés avec les outils de l'e-santé, «eCrash». En un mois, elle avait compilé plus de 125 récits. Quatuor concentrant les doléances: les outils MyCareNet, les DMI, le certificat eHealth et recip-e.

BUDGET 2018: CE QUI SE DIT JUSQU'ICI

La saga du budget 2017 – les 900 millions d'économies décrétées par le politique, avec saut partiel d'index, la résolution de l'accord médico-mut et les tractations qui ont suivi, ponctuées de *clock stop* et autre gel des hostilités jusqu'à la fumée blanche d'un accord-pont… – est encore fraîche dans les esprits qu'on s'apprête, la rentrée approchant, à remettre le couvert dans les manœuvres budgétaires. Maggie De Block s'est déclarée satisfaite du budget Santé tel que soumis fin juillet au Conseil des ministres, à l'issue du conclave budgétaire. Elle annonce une norme de croissance de 1,5% maintenue, un indice santé appliqué et «*des moyens supplémentaires*» libérés par le gouvernement. «*Une fois en vitesse de croisière, il s'agira d'un investissement supplémentaire d'environ 150 millions d'euros. (…) Le secteur des soins de santé est celui dans lequel on investit le plus.*» La libérale flamande prédit 22,5 millions débloqués pour le remboursement de l'aide psychologique de 1ère ligne, 100 millions pour les accords sociaux avec les secteurs privé et public des soins de santé fédéraux, et 35 millions pour la réforme de l'aide médicale urgente. ■

ESPACE PHARMA

Prévention cardiovasculaire secondaire: simplifier pour mieux faire adhérer!

Dr Franck Weber

Compte tenu de la nécessité de contenir la pandémie de maladies cardiovasculaires (MCV) et des problèmes d'adhésion aux traitements de prévention secondaire, le recours à la polypill devrait être considéré par les professionnels de la santé et les organismes de santé publique comme une option primordiale pour améliorer la santé cardiovasculaire. C'est la principale conclusion d'un article récemment publié dans *BMC Pharmacology & Toxicology* (1). Les auteurs mettent en lumière les avantages de la polypill et soulignent son impact positif sur l'adhésion des patients, lequel se traduit par une réduction des événements cardiovasculaires mortels ou non et des dépenses en soins de santé.

RÉCIDIVES CARDIOVASCULAIRES: AUSSI UN PROBLÈME D'ADHÉSION MÉDICAMENTEUSE

Dans notre pays, chaque année, les MCV sont à l'origine de quelque 31.000 décès, soit 3 décès sur 10. Une partie d'entre eux est liée à un second événement cardiovasculaire qui, dans la plupart des cas, aurait pu être prévenu grâce à une médication et à un style de vie adéquats. *«Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent changer leurs habitudes afin de limiter le risque de récidive, surtout s'ils fument, ont une alimentation déséquilibrée ou n'ont pas une activité physique régulière. A côté de cela, il est tout aussi important qu'ils adhèrent au traitement prescrit. Mais, en tant que cardiologues, nous savons que c'est très difficile à obtenir des patients»,* explique le Pr Valentín Fuster [*Mount Sinai Heart* et auteur principal de l'article du *BMC Pharmacology & Toxicology* (1)]. L'expérience montre en effet que moins de 60% des patients cardiovasculaires adhèrent au traitement prescrit (2).

«Naturellement, les médicaments prescrits ne peuvent être efficaces que s'ils sont pris par les patients», rappelle le Dr Catherine De Maeyer, Présidente du *Belgian Working Group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*.

SIMPLIFIER LES TRAITEMENTS

La récente publication de *The polypill approach – An innovative strategy to improve cardiovascular health in Europe* dans le journal *BMC Pharmacology & Toxicology* (1) indique que la faible adhésion des patients en prévention cardiovasculaire secondaire est principalement liée à la complexité des traitements. L'article présente la polypill comme une solution potentiellement efficace et recommande son utilisation. *«Le recours à la polypill a démontré une influence positive sur l'adhésion des patients au traitement et, donc, sur leur santé»,* ajoute le Dr De Maeyer (3, par exemple).

POLYPILL CARDIOVASCULAIRE

La seule et unique polypill disponible en Belgique (et dans 20 autres pays) pour la prévention cardiovasculaire secondaire a été développée par le Centre de Recherche Espagnol Cardiovasculaire (CNIC) et la firme pharmaceutique Ferrer; ce projet a été dirigé par le Pr Fuster. Elle associe de l'acide acétylsalicylique (100mg), du ramipril (2,5, 5 ou 10mg) et de l'atorvastatine (20mg) (4, en téléchargement libre).

Durant son développement, cette polypill cardiovasculaire a démontré qu'elle accroissait significativement l'adhésion au traitement des patients en prévention secondaire, en comparaison avec ses différents composants administrés séparément (50,8 vs 41% à 9 mois; p = 0,019) (5, en téléchargement libre).

«Les recommandations européennes en matière de prévention cardiovasculaire ne s'y trompent pas et reconnaissent elles aussi les bénéfices de la polypill», ajoute le Dr De Maeyer.

Outre des résultats cliniques probants, cette approche a démontré de très bons rapports coût-efficacité et qualité-prix dans le cadre de la prévention secondaire. *«En rendant cette approche accessible aux patients, nous contribuerions à la durabilité des systèmes de santé, qui dépensent actuellement presque 210 milliards d'euros pour les MCV en Europe»,* précise le membre du Parlement européen Aldo Patriciello.

Références

1. Fuster V, et al. BMC Pharmacology and Toxicology 2017;18:10.
2. Naderi SH, et al. Am J of Med 2012;125:882-7.
3. Thom S, et al. JAMA 2013;310:918-29.
4. Tamargo J, et al. Int J Cardiol 2015;201(S1):S15-S22.
5. Castellano JM, et al. JACC 2014;64:2071-82.

MS11734F

A l'attention de la rédaction de Medi-Sphere,
en réponse à l'article spécial consacré
au «Tour de France»

Westerlo, le 12 juillet 2017

Cher Rédacteur en chef,

La SKA souhaite réagir à l'article de notre confrère Bonte consacré aux blessures des coureurs cyclistes. Celui-ci, bien qu'intéressant, n'est pas totalement correct d'un point de vue scientifique. Nous pensons en particulier que certaines recommandations émises par le Dr Jan Bonte sont incompatibles avec l'opinion dominante des médecins sportifs qui travaillent au quotidien avec les athlètes, ainsi qu'avec le consensus scientifique actuel.

1. «Pour le cycliste plus âgé qui entreprend une randonnée à vélo de plusieurs jours: commencez votre journée par un antiacide, en début de soirée vous pouvez prendre un anti-inflammatoire à faible dose et le soir un myorelaxant pour mieux dormir.»

Dans le contexte d'un sport déjà trop médicalisé, ces conseils sont surprenants, d'autant plus qu'ils sont destinés à des cyclistes amateurs qui s'exercent pour le plaisir, ou pour améliorer ou préserver leur santé! Un sportif qui aurait déjà besoin d'un tel médicament devrait plutôt opter pour une autre activité moins intensive. De plus en plus d'études établissent un lien entre l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires et l'augmentation des risques cardiovasculaires. Une étude récemment publiée dans le *British Medical Journal,* à laquelle ont participé près d'un demi-million de personnes, montre que tous les AINS étudiés accroissent le risque d'infarctus du myocarde. L'affirmation selon laquelle ces produits «protègent les tendons et les articulations» est d'ailleurs peu ou pas factuelle, voire, selon certaines études, totalement fausse. En raison de leur longue demi-vie, les myorelaxants peuvent à leur tour entraîner des problèmes d'attention et de coordination qui durent parfois jusqu'au lendemain (et donc jusqu'à la balade à vélo suivante). Et même si les inhibiteurs de la pompe à protons sont encore largement consommés contre les effets secondaires des AINS, nous savons depuis plusieurs années qu'ils protègent certes l'estomac, mais qu'ils endommagent également les muqueuses plus loin dans le tube digestif.

2. «Les coureurs cyclistes (professionnels) peuvent à terme développer un cœur sportif, c'est-à-dire une augmentation du volume du cœur due à un épaississement de la paroi du ventricule gauche, susceptible, à plus long terme, de poser problème.»

Nous savons que l'hypertrophie ventriculaire gauche isolée liée à la pratique du sport (associée à une bradycardie sinusale) apparaît chez les athlètes de haut niveau. Toutefois, celle-ci ne présente le plus souvent aucun danger (hormis peut-être une incidence de fibrillation auriculaire plus élevée plus tard dans la vie) et n'a rien à voir avec l'épaississement pathologique de la paroi cardiaque connu sous le nom de cardiomyopathie hypertrophique, qui s'accompagne naturellement de risques sévères.

3. «Une évaluation annuelle par ECG avec test d'effort n'est pas superflue.»

Le consensus qui prévaut parmi les médecins du sport et les cardiologues établit qu'un ECG d'effort n'est nullement obligatoire lors d'un examen médical d'aptitude sportive chez les moins de 35 ans, sauf dans les cas où l'anamnèse personnelle ou familiale, l'examen clinique ou l'ECG au repos indiquent un risque accru de problème cardiaque. Selon le consensus d'experts, un ECG au repos est au contraire utile dès l'âge de 14 ans. Chez la majorité des athlètes, cet ECG au repos est de préférence répété une fois après 4 ans. Chez les athlètes qui s'entraînent intensivement pendant de nombreuses heures, l'examen est idéalement répété tous les 4 ans. Ces ECG en série permettent de détecter une éventuelle cardiomyopathie hypertrophique. Cette recommandation fait également partie du protocole VASO (*Vlaamse Aanbeveling Sportmedisch Onderzoek*), un protocole d'examen actuellement appliqué par la majorité des médecins du sport. Réaliser des ECG à l'effort chaque année nous apparaît comme une forme de surréaction, tant d'un point de vue médical que budgétaire. Chez les personnes âgées de plus de 35 ans, la réalisation d'un ECG au repos ou à l'effort dépend de facteurs tels que le niveau du sport, le sport choisi ou les antécédents. Ces recommandations sont également approuvées par l'Association européenne de prévention et de réadaptation cardiovasculaire. Elles ont en outre été intégrées dans l'outil d'anamnèse en ligne disponible sur www.sportkeuring.be.

Veuillez agréer l'expression de mes sentiments distingués.

Dr Tom Teulingkx, au nom de la direction de la SKA
Président de l'association SKA (*Sport- en Keuringsartsen*)

Références
1. https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-adverse-cardiovascular-effects
2. http://www.bmj.com/content/357/bmj.j1909
3. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21745447
4. http://bjsm.bmj.com/content/46/Suppl_1/i37
5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450560

MS11785F

L'ADHÉSION, CLÉ DU SUCCÈS THÉRAPEUTIQUE

Pr Bernard Vrijens

WestRock Healthcare; ULg; European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence

La mauvaise adhésion des patients aux médicaments à usage chronique est un problème globalement négligé à l'échelle mondiale et pourtant d'une ampleur frappante. Ce défaut d'adhésion peut prendre 3 formes différentes: a) la non-initiation de l'administration; b) des omissions épisodiques de doses uniques ou séquentielles (problèmes d'implémentation); ou c) l'abandon du traitement (défaut de persistance). L'importance relative de ces différentes formes d'écarts varie selon le contexte thérapeutique. Les conséquences d'une adhésion déficiente sont multiples: des études cliniques biaisées, des traitements médicamenteux inefficaces, l'émergence de résistances aux médicaments, des surcoûts supplémentaires. La complexité des phénomènes liés à l'adhésion thérapeutique résulte du fait qu'ils couvrent de nombreuses disciplines comme l'économie, la pharmacométrie, la médecine, la pharmacie, les soins infirmiers, la psychologie ou encore la sociologie. En pratique, ne serait-ce qu'en raison du fardeau économique lié aux défauts d'adhésion, les systèmes de santé doivent évoluer pour relever le défi d'une adhésion satisfaisante aux régimes thérapeutiques prescrits. En outre, il apparaît urgent d'adopter une approche interdisciplinaire visant à monitorer et à encourager l'adhésion des patients, ceci afin de maximiser les bénéfices thérapeutiques et de minimiser les risques de dommages pour chacun d'entre eux. L'avènement récent de la santé mobile, du *big data* et de la médecine personnalisée, pour autant qu'ils soient adéquatement intégrés au système de soins, devrait aider à la mise en œuvre d'interventions individualisées visant à obtenir une exposition optimale aux médicaments prescrits.

Pour la plupart des maladies, nous disposons de médications efficaces. La prévention et la prise en charge de ces maladies nécessitent cependant une adhésion – la traduction correcte du terme anglais «*adherence*» – adéquate – pas même parfaite donc – des patients à leur traitement. Comme le disait C. Everett Koop, *«les médicaments ne fonctionnent pas chez les patients qui ne les prennent pas»*! Toute frappante qu'elle soit, la formule n'en est pas moins approximative, car elle suppose que l'adhésion est une variable dichotomique. Or la réalité est bien plus complexe, ainsi que nous allons le voir.

DÉFINITION

L'adhésion est le processus par lequel les patients prennent leurs médications tel que prescrit. Il s'agit d'un processus dynamique, variant au cours du temps. Il comprend 3 temps clés. Le premier est l'initiation du traitement. Le second est son implémentation, c'est-à-dire le respect des doses et des modalités de la prise (repas…). Le troisième est la persistance au cours du temps du traitement. La non-adhésion peut donc prendre la forme de non-initiation du traitement, de report de doses, de leur oubli ou de la prise de doses supplémentaires et, enfin, de l'arrêt du traitement (1).

V2591F

Tableau 1:
Principaux prédicteurs de non-adhésion thérapeutique (d'après 4).

Initiation	Implémentation	Persistance
Mauvaise compréhension de la maladie par le patient	Problèmes cognitifs	Mauvaise compréhension de la maladie par le patient
Absence de croyance dans le bénéfice du traitement	Complexité du traitement	Absence de croyance dans le bénéfice du traitement
Préoccupations à propos du traitement	Abus d'alcool	Préoccupations à propos du traitement
Mauvaise relation soignant-soigné	Conflits familiaux/désorganisation familiale (divorces…)	Mauvaise relation soignant-soigné
Problèmes psychologiques (dépression…)	Incapacité à développer des habitudes de prise médicamenteuse	Suivi ou planning de décharge hospitalière inadéquat
Suivi ou planning de décharge hospitalière inadéquat		Coût de la médication
Coût de la médication		Rendez-vous médicaux manqués
		Expériences et comportements passés

ÉCUEIL POSSIBLE N°1: LA NON-INITIATION DU TRAITEMENT

L'analyse des bases de données, issues essentiellement de Scandinavie et des Etats-Unis, montre que 20 à 30% des médications prescrites pour des pathologies chroniques chez des adultes ne sont pas retirées à la pharmacie (2). Ainsi, quelque 30% des traitements antihypertenseurs ou antidiabétiques ne sont pas même commencés! Plusieurs facteurs influencent la non-initiation, comme la pathologie concernée – un traitement antirejet sera plus volontiers initié que le traitement d'une affection chronique asymptomatique –, les modalités de remboursement du traitement, la praticité du *«device»* ou encore la qualité de la relation avec le prescripteur.

ÉCUEIL POSSIBLE N°2: LES DÉFAUTS D'IMPLÉMENTATION

Quotidiennement, 15% des patients ne prennent pas leur médication tel que prescrit. Les conséquences sont variables. Bernard Vrijens a illustré ce fait par un exemple réel. Grâce à un pilulier électronique, il a observé l'implémentation par son père d'un traitement par Cardioaspirine®. Sur un suivi de 632 jours, 84% des doses prescrites ont été prises (le patient a oublié de prendre sa dose durant 115 jours et a pris double-dose à 14 reprises). La Cardioaspirine® a une durée d'action de 2 à 3 jours. Or on n'a pas observé d'interruption de traitement de plus de 24 heures, donc le patient est resté protégé tout au long du suivi. Le comportement du patient est adéquat. Suite au diagnostic d'une fibrillation auriculaire, un NOAC 1x/j a été prescrit au patient. Et dans ce cas, le comportement du patient peut être considéré comme à risque. On voit donc que l'évaluation de l'adhésion thérapeutique doit se faire en tenant compte du contexte du patient.

La complexité du traitement et les rapports avec le repas sont deux déterminants de l'implémentation. De nombreuses études ont rapporté un effet positif du soutien familial et social sur l'implémentation et un effet négatif de l'absence d'un tel soutien.

ÉCUEIL POSSIBLE N°3: LA NON-PERSISTANCE

La revue de 95 études cliniques où l'adhésion thérapeutique des 16.907 patients était évaluée à l'aide d'un pilulier électronique a montré qu'au 12e mois, 40% des patients avaient arrêté leur traitement. Il apparaît même que 4% des patients n'avaient pas même initié le traitement, alors que nous nous trouvons dans le contexte extrêmement favorable d'essais thérapeutiques, où les patients sont motivés et où les médications sont données gratuitement. Enfin, chaque jour, quelque 15% des patients engagés oubliaient ou ne prenaient pas leur médication tel que prescrit. Les plus mauvaises valeurs de persistance étaient rencontrées pour les traitements antihypertenseurs et, plus encore, antidépresseurs (3).

La vaste majorité des facteurs intervenant dans la (non-)persistance au traitement sont les mêmes que pour sa (non-)initiation.

En résumé, 25% des patients n'initient pas le traitement, 15% ne l'implémentent pas tel que prescrit et 40% des patients abandonnent leur traitement dans l'année.

PEUT-ON PRÉDIRE L'ADHÉSION?

Une revue systématique de la littérature visant à identifier et classifier les déterminants de la non-adhésion à court et à long terme dans différents secteurs cliniques et pour différentes populations a permis de dénombrer 771 facteurs associés à la non-adhésion (**Tableau 1**).

Les relations entre implémentation et persistance du traitement sont étroites. Il est clair qu'au mieux un régime thérapeutique est implémenté, meilleurs seront les résultats cliniques, lesquels vont influencer la persistance, mais dans des sens divers: *«je me sens mieux, donc je m'attache à bien prendre mon traitement»* ou au contraire *«je me sens mieux, donc j'arrête le traitement»*!

Au total, il apparaît impossible de prédire l'adhésion thérapeutique chez un patient donné. D'où l'importance de la mesurer…

MESURER L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE

Dans le cadre d'un essai thérapeutique, les investigateurs ont volontiers recours aux **mesures pharmacocinétiques** (sang et/ou urines) lorsqu'ils veulent vérifier l'adhésion. Le principal inconvénient de ces mesures ponctuelles est qu'elles ne donnent aucune idée de la régularité des prises au cours du temps.

Le ***self-reporting*** est une méthode classiquement employée. Elle est toutefois affaiblie par le biais de désidérabilité – le patient donne au médecin la réponse qu'il croit la plus appropriée – et plus encore par le biais de mémoire. Il est en effet impossible pour un patient de se souvenir des doses oubliées au cours d'une période déterminée (pour se souvenir, il faut au préalable avoir conscience de ces oublis!). Les patients peuvent naturellement se remémorer l'initiation ou la non-persistance du traitement, mais pas les détails de son implémentation.

Le **comptage des pilules** tel que pratiqué dans les essais cliniques est aisément contourné par les patients.

Les analyses des **bases de données sur les prestations pharmaceutiques** rencontrent un réel succès, aux USA ou en Scandinavie et sont accessibles chez nous (Pharmanet). Elles constituent l'étalon or pour l'évaluation de l'initiation et de la persistance de traitements.

Lorsque l'on désire avoir une idée précise de l'implémentation thérapeutique, les **piluliers électroniques** *(electronic monitoring)* constituent la seule option (5). Ils permettent d'étudier dans le détail le comportement des patients. Pour un même pourcentage de prises médicamenteuses, on peut distinguer des problèmes d'initiation, des problèmes de détérioration progressive, des problèmes avec les médications du soir, du week-end…, soit des comportements très différents avec des conséquences cliniques variables.

LES CONSÉQUENCES DE LA NON-ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE

Les conséquences de la non-adhésion sont triviales pour les deux extrêmes que sont la non-initiation et la non-persistance, et se résument à l'absence ou à l'arrêt du bénéfice thérapeutique. Elles sont plus complexes pour les problèmes d'implémentation. Les prises irrégulières ou sporadiques peuvent se traduire par une perte d'efficacité, l'apparition de résistances (antibiotiques, médications utilisées en oncologie…) ou encore le développement d'effets secondaires (toxicité). Cela nous amène à la notion de *drug forgiveness* ou «degré d'oubli du médicament» (= fenêtre thérapeutique), qui reflète les conséquences possibles de (ou la tolérance à) l'oubli de la prise médicamenteuse (cf. exemple plus haut, conséquences possibles différentes pour l'acide acétylsalicylique et le NOAC). Le degré d'oubli d'un médicament est un compromis: trop petit, il n'autorise que peu de latitude quant à la régularité des prises, trop grand, il expose au dépassement des doses toxiques.

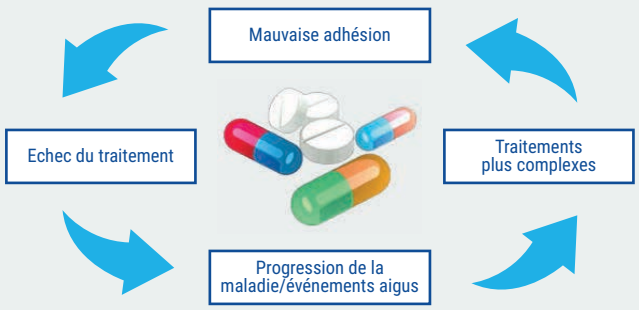
De manière générale, les médicaments sont plutôt surdosés, ce qui augmente le degré d'oubli, mais constitue aussi l'une des premières causes de défaut d'implémentation des traitements (effets secondaires, par exemple chez des patients de faible poids, plus fragiles ou avec une fonction rénale/hépatique altérée). *A contrario*, certains traitements ne tolèrent que peu d'écarts. C'est le cas, par exemple, de certains traitements oncologiques. Il a ainsi été montré que chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique traités par thiopurines, une adhésion de moins de 95% – rencontrée chez quelque 40% des enfants – se traduisait par un taux de récidive multiplié par 2,7 (6)!

La question cruciale du choix de la (bonne) dose!

En cours de développement clinique, la plupart des échecs ont trait au choix du bon dosage (manque d'efficacité lié à un sous-dosage ou toxicité liée à un surdosage). Mais même après la mise sur le marché, des problèmes de dose se rencontrent encore. Ainsi, 1 médicament sur 5 voit sa dose adaptée d'au moins 50% en cours de vie commerciale. De nombreux médicaments sont en effet surdosés en cours de développement, notamment en raison de la non-adhésion des patients enrôlés dans les essais cliniques.

Les 2 exemples qui suivent illustrent les **avantages cliniques et financiers de l'adhésion thérapeutique.** D'abord, une étude italienne (7) a évalué l'impact d'un traitement antihypertenseur sur la survenue d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque en fonction de la persistance au traitement. Quelque 76.000 sujets ont été suivis entre 2005 et 2012 dans cette étude cas-contrôle. Les patients effectivement sous traitement (> 75% de jours couverts sur base des données de prescriptions honorées en pharmacie) ont présenté un risque d'hospitalisation réduit de 34% par

Figure 1:
Le cercle vicieux mauvaise adhésion – complexification des traitements.



rapport aux patients qui étaient couverts au maximum un quart du temps (une couverture qui signe indubitablement l'arrêt du traitement [= non-persistance]; aucun patient ne prend qu'une pilule sur 4!). Le travail suivant (8) a montré que l'adhésion de patients atteints de maladie cardiovasculaire chronique (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie) à leur traitement médicamenteux (≥ 80% de prises, ce qui revient à parler de persistance) avait pour résultat une réduction nette des coûts (les économies en hospitalisations et admissions aux urgences contrecarraient largement le surcoût lié aux médicaments).

En outre, la vérification de l'adhésion et, si nécessaire, sa correction permettent d'éviter l'escalade et d'inutiles combinaisons thérapeutiques (**Figure 1**). Un exemple type est celui de la prise en charge de l'hypertension artérielle, où l'escalade thérapeutique peut aller jusqu'à la dénervation rénale.

Presque la moitié des patients interrompent leur traitement en cours d'année. Le Pr Vrijens nous invite à nous interroger au sujet de ces patients non persistants. Qui sont-ils? Sont-ils affectés de la même façon par la maladie? Ne sont-ils pas plus malades? Disposent-ils de la bonne prescription? Ont-ils initié le traitement? L'ont-ils implémenté de manière adéquate? Ont-ils expérimenté des effets secondaires qui les ont poussés à abandonner leur traitement? Enfin, répondent-ils au traitement? (en pareil cas, l'amélioration de l'adhésion thérapeutique ne se traduira par aucun des avantages attendus, ni santé, ni financier).

Ce questionnement apparaît davantage pertinent et respectueux des patients que peuvent l'être d'autres moyens censés améliorer l'adhésion de patients, telles les Apps qui sont chaque jour plus nombreuses sur les plateformes de téléchargement et semblent appréciées des associations de patients. Le Pr Vrijens leur reproche leur caractère intrusif, qu'elles rappellent sans cesse aux patients qu'ils sont malades, qu'elles créent une dépendance et correspondent à une approche assez totalitariste.

LE SHIFT DU MODÈLE PHARMA

Le temps du *«one dose fits all»* est désormais révolu. L'heure est à la personnalisation des traitements et des dosages. Sur le plan de l'adhésion, les questions cruciales concerneront alors davantage l'implémentation précise de traitements plutôt que leurs initiation et persistance.

L'avènement de la santé mobile et du *big data* – on sait que Google, IBM ou encore Apple sont en train d'étudier les relations entre efficacité médicamenteuse et doses réellement prises –, le développement de l'intelligence artificielle et de la médecine personnalisée, pour autant qu'ils soient adéquatement intégrés au système de soins, devraient aider à la mise en œuvre d'interventions individualisées visant à obtenir une exposition optimale aux médicaments prescrits.

A l'échelle mondiale, on estime que les coûts évitables liés au manque d'adhésion thérapeutique dépassent les 470 milliards de dollars (les rapports les plus récents évoquent plutôt 600 millards de $), soit environ 8% des dépenses de santé annuelles. L'ampleur de ces coûts est de nature à mettre en péril le système de soin d'un pays.

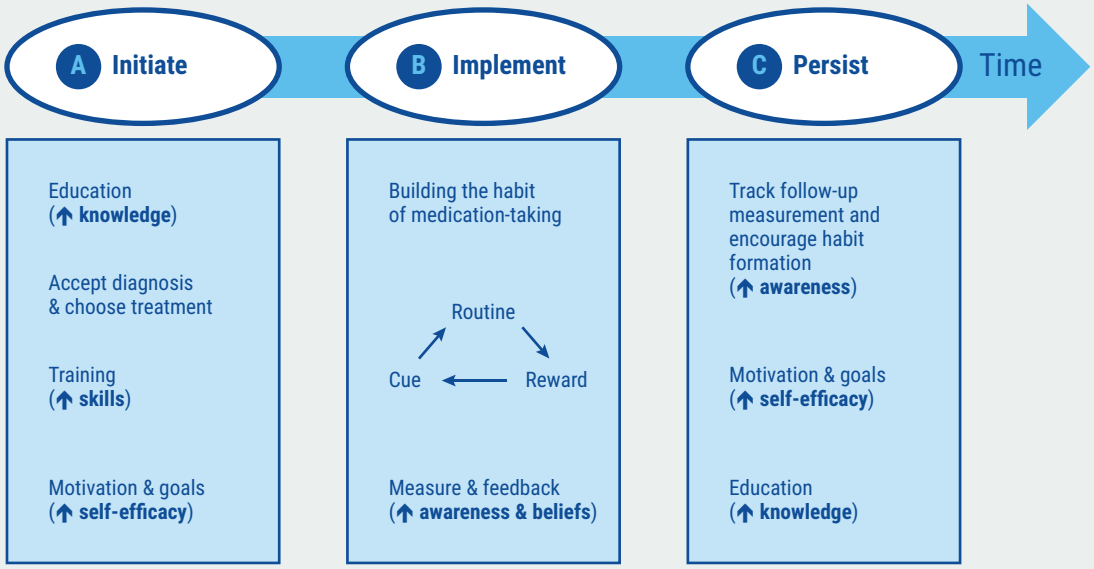
AMÉLIORER L'ADHÉSION?

Le patient n'est pas le seul acteur de son adhésion thérapeutique. Les autorités sanitaires, les communautés et les institutions, les prescripteurs et les pharmaciens, ainsi que la famille ont également des rôles à jouer. Le Pr Vrijens insiste sur l'objectif: il n'est pas de faire avaler des pilules, mais d'atteindre la meilleure utilisation des traitements prescrits afin de maximiser le bénéfice thérapeutique tout en minimisant les effets secondaires.

La **documentation de problèmes d'adhésion** (nature du problème [initiation, implémentation, persistance], ampleur) est le point de départ des interventions possibles. Un dialogue avec le patient – qui n'est pas nécessairement conscient du problème – permet d'obtenir des changements de comportement. Par exemple, en Belgique, il a été montré qu'une discussion entre le pharmacien et le patient basée sur des données fiables d'adhésion améliorait significativement de 15% le pourcentage de patients adhérant à leur traitement (9). Une revue de la littérature a par la suite confirmé que montrer aux patients les erreurs qu'ils commettaient était la mesure la plus efficace pour améliorer leur adhésion (10).

Lorsque l'on désire influer positivement sur l'adhésion, un point fondamental est de penser en termes d'initiation, d'implémentation et de persistance (**Figure 2**).

Figure 2:
Pas de solution unique pour améliorer l'adhésion. Agir sur l'initiation, l'implémentation et la persistance.



Idéalement, l'évaluation de l'adhésion devrait rentrer dans les routines médicales, comme s'il s'agissait d'un signe vital à mesurer. Le caractère systématique de cette évaluation est d'ailleurs désormais intégré dans certaines recommandations, telles celles cosignées en 2015 par l'EHRA et l'ESC pour l'utilisation des NOAC en cas de FA: il y est précisé que la première chose à vérifier à chaque visite des patients est l'adhésion au traitement, qui reçoit une attention au moins aussi importante que les événements thrombo-emboliques ou hémorragiques!

L'exploitation des données d'adhésion thérapeutique est plus aisée dans les centres de soins intégrés que pour les praticiens isolés. Ceux-ci n'ont ni la formation ni le temps pour les intégrer dans les soins. C'est dans ce cadre que la *mobile health* pourrait s'avérer des plus utiles, à condition que les données individuelles récoltées soient de qualité, que l'on dispose d'algorithmes standardisés et validés d'interprétation des données et que son utilisation soit sécurisée et bien intégrée dans le processus de soins, chez des patients sélectionnés (ceux qui en ont le plus besoin) et en cas de situation «critique «(initiation, échec thérapeutique...). Un écueil possible est la généralisation de ces outils mobiles, aux algorithmes disparates, qui risquent de se retrouver entre les mains de «bons» patients qui n'auront de cesse de démontrer leur «bon» comportement au personnel soignant (qui y perdrait beaucoup de temps). Un autre écueil potentiel est que les patients échappent au contrôle des professionnels de la santé en s'appuyant sur les technologies mobiles, le *big data*, les réseaux de patients et les progrès de l'intelligence artificielle. Le monde médical subirait alors les mêmes bouleversements que le monde bancaire ou l'automobile...

EN GUISE DE CONCLUSION...

Le problème	La piètre adhésion des patients aux traitements chroniques est un problème majeur de tout temps négligé
	Ses conséquences sont des résultats cliniques biaisés, des traitements peu efficaces, l'émergence de résistances et des surcoûts
Les opportunités	L'avènement de médicaments puissants et de techniques fiables de mesure de l'adhésion met en lumière le problème de l'adhésion
	Pour la plupart des pathologies, obtenir une adhésion satisfaisante est susceptible d'entraîner un impact plus important que la mise à disposition d'une nouvelle médication
Les actions	Les systèmes de soins de santé doivent évoluer afin d'améliorer l'adhésion des patients
	Il n'existe pas de solution miracle pour améliorer l'adhésion. Aucune App ne peut prétendre à ce résultat. L'amélioration de l'adhésion passe par une approche individualisée, basée sur la mesure de l'adhésion, le dialogue avec le patient et des actions ciblées sur la ou les étape(s)s problématique(s) (initiation/implémentation/persévérance).

Références
1. Vrijens B, et al. Br J Clin Pharmacie 2012;73:691-705.
2. Fischer M, et al. J Gen Intern Med 2010;25:284-90.
3. Blaschke TF, et al. Ann rev Pharmacy Toxic 2012;52:275-301.
4. Kardas P, et al. Front Pharmacie 2013;4:91.
5. Vrijens B, Heidbuchel H. Europace 2015;17:1317-8.
6. Bhatia S, et al. JAMA Oncol 2015;1:287-95.
7. Corrao G, et al. Hypertension 2015;66:742-9.
8. Roebuck MC, et al. Health Affairs 2011;36:91-9.
9. Vrijens B, et al, Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15:115-21.
10. Demonceau J, et al. Drugs 2013;73:545-62.

Meda, a Mylan Company

27,42 mg (30 comp.) : PP 15,20 €

STAURODORM®

UN BON HYPNOTIQUE, C'EST CELUI QUE L'ON PEUT STOPPER.

STAURODORM® est un hypnotique original grâce à son double mécanisme d'action. Sa composante hypnotique facilite l'endormissement, elle contribue à un sommeil de qualité et réparateur. Sa composante anxiolytique fait les beaux jours des bonnes nuits tout en favorisant un arrêt en douceur !

STAURODORM®

BONJOUR LES BONNES NUITS

DENOMINATION DU MEDICAMENT STAURODORM 27,42 mg Comprimés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un comprimé contient 27,42 mg de Flurazépam base. *Liste des excipients :* Lactose monohydrate * ; Cellulose poudre * ; Poly (o-2 hydroxypropyl) cellulose (5,0 - 16,0% hydroxypropoxy groupe) ; Silicium dioxyde colloïdal ; Amidon de maïs ; Glycérol dibéhénate ; Stéarate de magnésium. * Utilisé sous forme de cellactose 80 qui consiste en : 75% lactose monohydrate et 25% cellulose poudre **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés sécables à usage oral. **DONNEES CLINIQUES - INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Le Staurodorm est indiqué dans les cas de troubles du sommeil chez des patients présentant en outre des signes d'anxiété. L'emploi de benzodiazépines n'est indiqué que lorsque les troubles sont sévères, handicapants ou s'ils soumettent l'individu à une détresse extrême. Les troubles du sommeil liés à la dépression ne constituent pas une indication des benzodiazépines seules. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement sera aussi court que possible. La durée totale du traitement ne dépassera généralement pas trois semaines, période de sevrage incluse. Dans le cas où une prolongation de traitement s'avère nécessaire, une réévaluation préalable de l'état du patient s'impose. L'on commencera par une dose faible qui sera progressivement augmentée jusqu'à obtention de l'effet optimal. L'efficacité maximale du Flurazépam est atteinte lors de la 2ème ou 3ème nuit. *a. Adultes :* dose usuelle : 1/2 comprimé le soir, 15 minutes avant le coucher. Exceptionnellement, et pour des cas rebelles, la dose pourra graduellement être augmentée jusqu'à deux comprimés. - *b. Personnes âgées ou en mauvais état général* (p.ex. insuffisants rénaux ou hépatiques) : une dose de 1/2 comprimé sera en général suffisante et constituera de toute manière la posologie initiale. - *c. Enfants :* Les enfants ont une sensibilité accrue aux effets des benzodiazépines sur le S.N.C. Le non-développement complet du schéma de métabolisation peut empêcher la formation de métabolites non actifs ou la rendre incomplète. Enfants de moins de six ans : l'emploi chez des enfants de moins de six ans est réservé à de rares indications spécifiques, après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (neuropédiatre, psychiatre). - *d. Remarque :* L'interruption de traitement après un usage prolongé se fera de manière progressive. Les effets rebond lors de l'arrêt de la thérapeutique semblent moins fréquents avec les benzodiazépines ayant un long temps de demi-vie qu'avec les benzodiazépines ayant un temps de demi-vie plus court. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients ou aux résidus. La myasthénie grave, l'hypersensibilité aux benzodiazépines constituent des contre-indications formelles à l'usage du Staurodorm; ainsi qu'en cas d'insuffisance respiratoire grave ou d'apnées du sommeil. Les troubles rénaux et hépatiques imposent la prudence quant à l'emploi de Staurodorm et les paramètres biologiques seront contrôlés. Enfants de moins de six ans : l'emploi chez des enfants de moins de six ans est réservé à de rares indications spécifiques, après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (neuropédiatre, psychiatre). **EFFETS INDESIRABLES** L'administration de benzodiazépines peut masquer une dépression préexistante ainsi que provoquer une amnésie antérograde avec troubles du comportement. Des réactions paradoxales ou psychiatriques telles qu'agitation, irritabilité, agressivité, délire, cauchemars, hallucinations, psychoses ou troubles du comportement ont été rapportées. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant et la personne âgée. L'usage de benzodiazépines peut induire une dépendance physique et ou psychique. Une toxicomanie aux benzodiazépines est possible. L'arrêt brusque peut induire un phénomène de rebond. Une agranulocytose peut parfois survenir, elle est réversible. Exceptionnellement des troubles de la personnalité, une dépression ou des symptômes paranoïaques ont été signalés. Dans certains cas, des réactions paradoxales peuvent apparaître avec augmentation de l'anxiété et des insomnies. Au niveau du système nerveux central, les effets indésirables suivants ont été rapportés : une sédation en tant que phénomène de hang-over, de la torpeur, faiblesse musculaire, fatigue, ataxie, diplopie, vertiges, céphalées. Ces phénomènes sont plus fréquents au début du traitement et ont tendance à s'estomper progressivement. Des acouphènes peuvent survenir. Des cas d'angor et de palpitations ont été rapportés. Au niveau respiratoire une augmentation du nombre d'apnées du sommeil, généralement sans signification a été rapportée, il en sera néanmoins tenu compte en cas d'obstruction des voies aériennes supérieures. Au niveau gastro-intestinal, des nausées, des vomissements, du pyrosis et rarement une augmentation de l'appétit ou une anorexie peuvent survenir. De la diarrhée, une constipation, une sécheresse buccale ou une hypersalivation ont été décrites. Une augmentation transitoire des enzymes hépatiques et de la bilirubine peut survenir. Ces phénomènes imprévisibles sont réversibles. Du prurit, une éruption cutanée, dans certains cas une photosensibilisation peuvent être constatés. Les réactions anaphylactiques sont exceptionnelles. Peuvent également se produire: dysfonctions sexuelles, troubles menstruels et de l'ovulation, troubles de la libido, très rares cas de gynécomastie. Il a été rapporté que le flurazepam a causé dans de rares cas une leucopénie et granulocytopénie ainsi qu'une élévation des sgot/sgpt, de la bilirubine totale/directe et une élévation des phosphatases alcalines. Ont été également rapportées des sensations de brûlure oculaire, de vision troublée ainsi qu'une difficulté de focalisation. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** MEDA PHARMA s.a., Chaussée de la Hulpe 166 - 1170 Bruxelles **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE130444 **MODE DE DÉLIVRANCE** Sur prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 06/2015

Copyright 2017 Mylan Inc. - AD Staurodorm A4 FR - 2017-027 - Date of creation/review 05/2017

Insomnie

Dr Philippe Snauwaert
(AZ Sint Lucas, Assebroek)

Une prise en charge globale, dans laquelle le flurazépam a une place de choix

Le sommeil n'est pas une activité triviale et son rôle est essentiel pour un bon fonctionnement. Dans cette mesure, sa qualité doit être appréciée au même titre que sa quantité. L'insomnie est cependant un problème courant pour lequel les objectifs thérapeutiques varient en fonction des individus. Le point avec le Dr Philippe Snauwaert (Chef de service psychiatrie, AZ Sint-Lucas, Assebroek).

Comment faut-il considérer l'insomnie: comme un symptôme ou comme une maladie?

Philippe Snauwaert: «*L'insomnie est multiple: il peut s'agir d'une difficulté d'endormissement, d'une difficulté de se rendormir en cas de réveil précoce, de l'accumulation de réveils nocturnes multiples ou de longue durée, ou de la combinaison de l'une et l'autre de ces manifestations. Elle est plus fréquemment secondaire à un problème physique ou psychologique – et donc à considérer comme un symptôme – que primaire. Mais il faut aussi faire la différence entre insomnie occasionnelle et insomnie chronique. L'insomnie occasionnelle est un problème courant. En général, il s'agit d'ennuis passagers en réaction à un choc émotionnel, à des soucis, au décalage horaire, ou tout simplement à une abondance de stimuli externes (pollution par le bruit et la lumière). A priori, elle ne nécessite pas de traitement particulier, si ce n'est qu'il faut veiller à ce qu'elle reste passagère. L'insomnie chronique débute, elle, lorsque la personne concernée considère avoir mal ou trop peu dormi pour se sentir bien durant la journée, à partir de 3 ou 4 nuits par semaine depuis un mois environ.*»

Comment prendre en charge cette insomnie?

Philippe Snauwaert: «*Il faut bien sûr éviter les repas copieux trop tard le soir et la consommation excessive d'alcool, mais à côté de cela, la prise en charge repose encore sur trois piliers: ergothérapie (exercer une activité physique suffisante, mais pas trop tard dans la soirée), luminothérapie (sortir lorsqu'il fait clair et aller au lit lorsqu'il fait noir) et hygiène de sommeil (rituels de coucher et désintoxication digitale), ainsi que traitement médicamenteux lorsque nécessaire. Celui-ci passera par des benzodiazépines ou des antidépresseurs avec action sur le sommeil.*»

Peut-on mettre toutes les benzodiazépines sur le même pied?

Philippe Snauwaert: «*Si le choix se porte sur une benzodiazépine, il vaut mieux privilégier une molécule à longue durée d'action afin de minimiser le risque de dépendance. Cela dit, il faut individualiser la prescription en fonction du patient. Pour ce faire, on consultera utilement les étoiles d'Ansseau qui caractérisent les benzodiazépines selon 3 axes: action myorelaxante, action hypnotique, action anxiolytique.*»

Le meilleur hypnotique, dit-on, est celui que l'on peut arrêter. Comment intégrez-vous cela dans votre prescription?

Philippe Snauwaert: «*Lorsqu'on propose une benzodiazépine à un patient, il faut clairement lui expliquer le principe de la titration, autant lorsqu'on initie le traitement en débutant par une dose minimale avant d'augmenter si nécessaire, que lorsqu'on l'arrête, un arrêt qui doit se faire de manière graduelle. Il existe plusieurs manières de le faire: soit réduire la dose de moitié, soit prendre la même dose par exemple seulement pendant la semaine.*»

Le flurazépam pourrait alors être un/votre traitement de choix?

Philippe Snauwaert: «*L'un des gros avantages du flurazépam est qu'il n'existe que sous un seul dosage, contrairement à la majorité des autres benzodiazépines. Cette molécule, qui agit rapidement sur le sommeil, a aussi pour particularité de permettre, via un métabolite, un effet de longue durée sur l'anxiété, un symptôme fréquemment associé à l'insomnie. Il permet de la sorte au patient un fonctionnement 'correct' durant la journée, sans l'anxiété de rebond que l'on rencontre parfois avec les benzodiazépines à courte durée d'action.*»

Retrouvez la vidéo de l'interview du Dr Philippe Snauwaert en scannant le code QR ci-contre.

MS11656F

Copyright 2017 Mylan Inc. - INFO-PUB-2017-052- Date of creation/review 07/2017

LE POINT SUR 40 ANS DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

PARTIE III:
TRANSPLANTATION HÉPATIQUE POUR DES MÉTASTASES COLORECTALES

Dr Martin Cordemans

Le Pr René Adam, en charge de la chirurgie hépatobiliaire et de transplantation à Paris, a traité de la possibilité d'une transplantation hépatique (TH) en cas de métastases non résécables d'un carcinome colorectal, par l'évocation d'une étude multicentrique, prospective, randomisée et planifiée.

Il part du principe de base simple selon lequel une résection hépatique partielle est le meilleur traitement existant pour les métastases hépatiques d'un carcinome colique. La survie à 5 ans en cas de métastases initialement considérées comme non résécables atteignait déjà 33% en 2004, tandis qu'elle était plus élevée pour les tumeurs initialement opérables (48%). Il va de soi que ces chiffres sont bien meilleurs que ceux obtenus en l'absence de résection (5% à 3 ans) (12).

UNE TRANSPLANTATION EST-ELLE UN NON-SENS DANS CE CONTEXTE?

Les progrès enregistrés tant au niveau de l'imagerie médicale et du traitement (immunothérapie, *downstaging* via chimiothérapie, embolisation…) que des aptitudes chirurgicales ont entraîné une augmentation importante du caractère résécable des métastases hépatiques du cancer du côlon. Malgré tout, même en 2017, certains patients restent inopérables, en dépit d'un traitement optimal par schéma FOLFIRI et cétuximab (surtout à cause de la localisation des métastases). Dans ce cas, est-ce ou non de la folie d'envisager une transplantation? Le Pr Adam souligne que, dans un premier temps, nous devons tirer les leçons des interventions réalisées par le passé pour cette indication, et dont les résultats n'étaient pas excellents, notamment parce que la chimiothérapie utilisée était encore moins efficace (la plupart des transplantations avaient été effectuées avant 1995) (**Figure 9**).

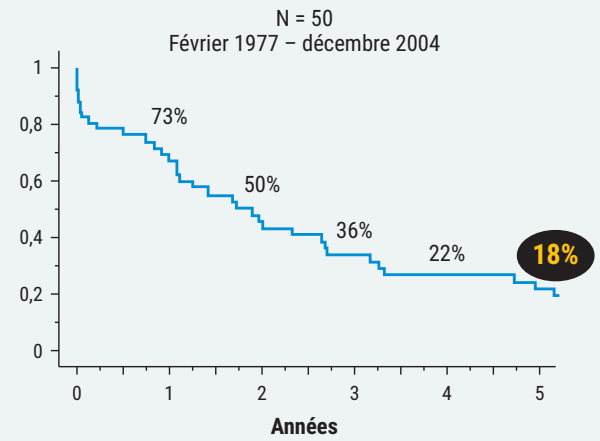
Premièrement, la TH pour des métastases d'un cancer du côlon était auparavant plutôt «anecdotique»: chaque centre connu en avait pratiqué quelques-unes (y compris

MS111343FC

Le Pr René Adam

à l'UCL), sans véritables bons critères de sélection, généralement de manière très émotionnelle et en dehors de tout programme. Il n'y avait pas d'indication «standard» pour une telle intervention. Deuxièmement, à l'époque, la chimiothérapie préalable était très lourde et, de plus, après la TH, on administrait une immunosuppression «lourde», que l'on n'utilise plus de nos jours. Ces deux traitements médicamenteux étaient bien évidemment très défavorables pour ces patients. Troisièmement, on partait du principe que les 82% de patients qui n'atteignaient pas 5 ans de survie décédaient des suites de leur tumeur, alors que cela ne concernait en réalité que 56% des patients; les 44% restants décédaient de causes non tumorales, essentiellement imputables aux problèmes techniques de la TH. En outre, à l'époque, il n'existait pas encore de traitement adjuvant, que nous pouvons de nos jours administrer après l'intervention.

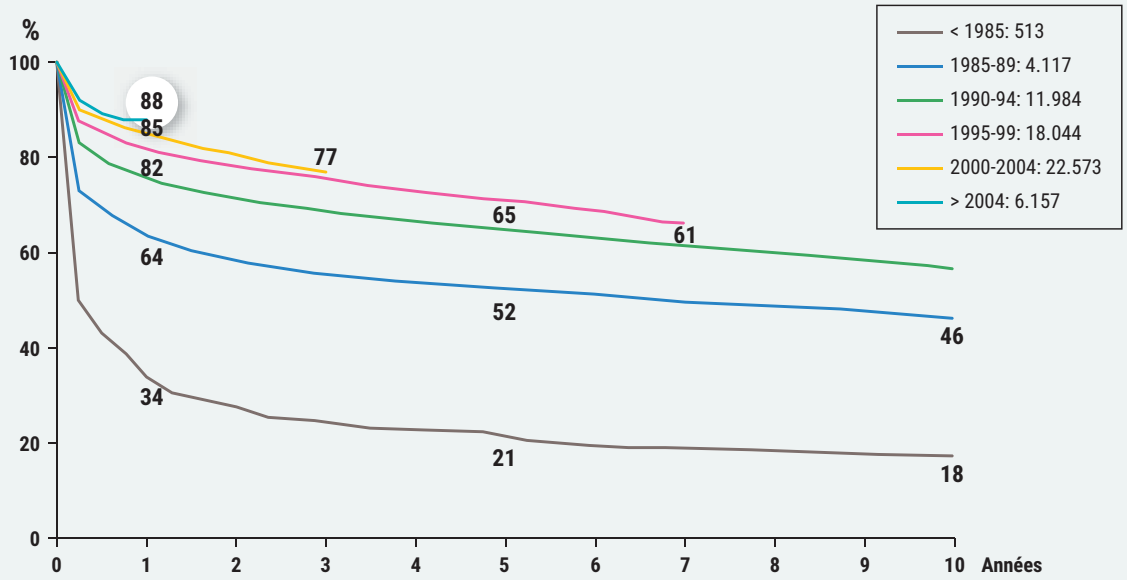
Figure 9:
Survie après TH pour des métastases d'un carcinome colique (1977-2004).



QU'EST-CE QUI A CHANGÉ AUJOURD'HUI?

1. On a beaucoup plus d'expérience en ce qui concerne l'organisation de la TH (**Figure 10**).
2. Les connaissances au sujet de la biologie de la maladie métastatique ont nettement évolué. Les différents types de mutations (RAS, BRAF…) ainsi que les chances de survie qui y sont associées sont actuellement mieux connus, de sorte que les critères de sélection peuvent être améliorés.
3. L'imagerie médicale a fait d'énormes progrès: le PET-scan permet de mieux sélectionner les patients répondant aux critères de la TH (sans localisations extra-hépatiques occultes).
4. La chimiothérapie est devenue très efficace, et ce tant dans le contexte néoadjuvant (*downstaging*) qu'adjuvant (après la TH). Nous disposons actuellement des thérapies ciblées grâce auxquelles on obtient des taux de réponse tumorale pour les métastases colorectales de 60-80%, et même de plus de 90% (pour la combinaison du schéma FOLFOX avec du cétuximab)! En outre, il existe aujourd'hui une toute nouvelle gamme de traitements prometteurs, notamment l'immunothérapie pour les tumeurs.
5. Le traitement immunosuppresseur actuellement disponible est bien meilleur et plus facile à manipuler. L'immunosuppression n'est plus synonyme de croissance tumorale plus rapide! Au contraire, avec les immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de mTOR que sont l'évérolimus et le sirolimus, nous disposons à présent peut-être d'immunosuppresseurs qui ont conjointement une action antinéoplasique et antiproliférative. Ceci sera vraisemblablement un facteur important pour l'amélioration escomptée des résultats.

Figure 10:
Survie après TH: évolution dans le temps (1985-2012).



QUELLES SONT LES CONCLUSIONS ET LES ATTENTES?

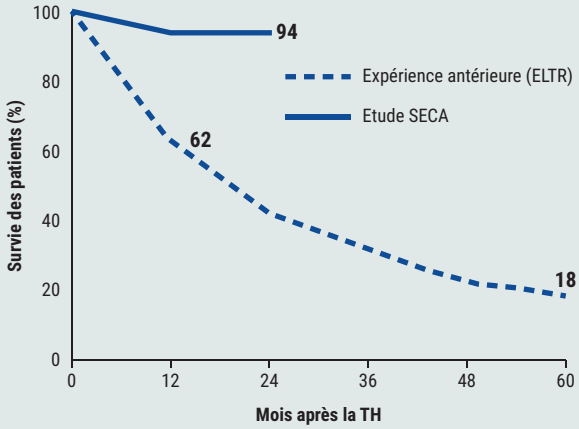
Le Pr Adam formule un certain nombre de conditions qui doivent être remplies pour pouvoir effectuer une TH chez un patient souffrant de métastases colorectales:

1. la maladie métastatique doit être exclusivement limitée au foie, et ceci doit être documenté au moyen des techniques d'imagerie médicale les plus avancées;
2. la non-résécabilité des métastases au moyen d'une hépatectomie partielle doit être prouvée et validée par une équipe d'experts;
3. avant l'intervention, la tumeur doit être contrôlée au moyen d'une chimiothérapie pré-transplantation active *up-to-date* et être «complétée» d'une chimiothérapie adjuvante de routine (donc post-transplantation);
4. après la transplantation hépatique, une chimiothérapie adjuvante correcte et un traitement immunosuppresseur adapté doivent être administrés de concert.

Ces mesures pourraient entraîner une nette amélioration des résultats et être associées à une survie à long terme chez ces patients par ailleurs «guéris». Tous ces éléments ont été rassemblés dans un projet d'étude auquel tous les centres qui pratiquent de telles interventions pourraient participer. Malheureusement, en ces temps de pénurie d'organes, nombreux sont ceux qui doutent encore de la légitimité de projets d'études de ce type…

En Norvège, l'équipe du Pr Axel Foss a déjà transformé ce projet en actes. Ceci a en grande partie été rendu possible par le fait que ce pays compte davantage de donneurs de foie que de candidats à la TH. Cette étude pilote SECA *(secondary cancer)* norvégienne a montré des résultats très prometteurs dans une première cohorte de 21 patients, avec un taux de survie atteignant 94% après 2 ans (**Figure 11**) (13).

Figure 11:
Etude SECA: résultats vs l'ELTR.



Une TH pratiquée pour des métastases hépatiques colorectales avant 1995 indique une survie à 1 et 5 ans de 62% et 18%, respectivement (n = 50). Dans l'étude SECA, la survie atteint 94%, avec un suivi médian de 25 mois (n = 16).

Entre-temps, ils ont également identifié un certain nombre de facteurs ayant une influence négative marquée sur le pronostic après une TH pour des métastases

hépatiques colorectales (CRLM): diamètre tumoral maximal > 5,5cm, CEA > 80ng/ml, < 2 ans d'intervalle entre le traitement de la tumeur primaire et des métastases hépatiques, et enfin progression tumorale sous traitement chimiothérapeutique.

Une deuxième étude SECA, plus restrictive, a été lancée à Oslo, ainsi que très récemment l'étude TransMet, une étude franco-européenne multicentrique, randomisée et prospective (PHRC 2013 INCA) qui compare une chimiothérapie + TH à une chimiothérapie dans une cohorte de patients soigneusement sélectionnés, souffrant de CRLM non résécables. Dans cette étude, les critères d'inclusion et d'exclusion répondent à ce que l'on a identifié jusqu'à présent comme facteurs pronostiques. En outre, un comité indépendant constitué d'oncologues, de radiologues, d'hépatologues et de chirurgiens de transplantation validera chaque inclusion. Une approche onco-chirurgicale ainsi qu'un traitement immunosuppresseur adapté et une chimiothérapie adjuvante post-transplantation seront mis en place. Il s'agit à présent d'attendre les résultats... ■

Take-home messages

1. Les précédents résultats, moins bons, d'une TH chez des patients souffrant de CRLM non résécables étaient surtout imputables aux critères de sélection (souvent émotionnels et peu définis), à la moins bonne qualité de l'imagerie à l'époque, à un manque de connaissance des facteurs qui déterminaient le pronostic, à la chimiothérapie et aux immunosuppresseurs utilisés, à l'absence de chimiothérapie adjuvante et à l'organisation de la transplantation hépatique dans son ensemble.
2. La deuxième étude SECA et l'étude TransMet, récemment lancée, qui utilisent des critères de sélection, des facteurs pronostiques et des techniques et des médicaments propres à notre époque, devraient définitivement (in)valider l'indication de la TH chez ces patients.

EN BREF

Boehringer Ingelheim a annoncé les résultats finaux de l'étude RE-VERSE AD™ (1, 2)

L'étude RE-VERSE AD™ montre que le Praxbind® (idarucizumab) a induit une neutralisation immédiate et complète de l'effet anticoagulant du Pradaxa® (dabigatran étexilate) chez des patients en situation d'urgence. L'effet était similaire chez les patients requérant une intervention ou une chirurgie urgente et chez ceux présentant un saignement incontrôlable ou menaçant le pronostic vital. La neutralisation de l'effet anticoagulant du Pradaxa® a permis de mettre en œuvre rapidement les soins urgents nécessaires (1, 2).

Les résultats de l'étude RE-VERSE AD™ ont été présentés lors du 26e congrès biennal de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) organisé à Berlin (Allemagne) et publiés simultanément dans le New England Journal of Medicine (1, 2).

«Ces données finales de RE-VERSE AD™ confirment pleinement nos résultats intermédiaires», s'est réjoui le Pr Jörg Kreuzer, *Therapeutic Area Head Cardiovascular Medicine* chez Boehringer Ingelheim. «La bonne nouvelle pour les patients et les médecins est que Praxbind® est déjà approuvé dans 61 pays et disponible dans plus de 8.200 sites à travers le monde, où il peut être utilisé pour traiter les patients en cas d'urgence.» Praxbind® est le premier et le seul agent neutralisant spécifique d'un anticoagulant oral non anti-vitamine K à bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché.

Boehringer Ingelheim continue d'étudier le Praxbind® dans le cadre du programme RE-VECTO™, qui évalue les modalités d'utilisation dans le contexte de la pratique clinique. Le programme RE-VECTO™ devrait se conclure à la fin de l'année 2018 (3).

1. Pollack CV et al. Final Results of RE-VERSE AD Study: Reversal of Dabigatran by its Specific Reversal Agent Idarucizumab in Patients with Uncontrolled Bleeding or Requiring Urgent Surgery/Procedures. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 26th Biennial Congress and 63rd Annual Scientific and Standardization Committee (SSC), Berlin, July 2017, Late-breaking abstract 01.4.
2. Pollack CV et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. New Engl J Med. 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1707278
3. https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/boehringer-ingelheim-launches-re-vecto-global-program

HL00786F

PARTIE IV: LE RECONDITIONNEMENT DU GREFFON HÉPATIQUE: Y A-T-IL DE L'ESPOIR?

Dr Martin Cordemans

Le Pr Philipp Dutkowski, chirurgien en charge des transplantations hépatiques à Zurich, a présenté un exposé de pointe à ce sujet. D'emblée, son message fut clair: *«Le taux de survie après une transplantation hépatique est déjà tellement élevé que nous ne pouvons plus l'améliorer de manière significative. La grande question est donc de savoir comment disposer de greffons suffisants pour tous ces patients?»*

Le Pr Philipp Dutkowski

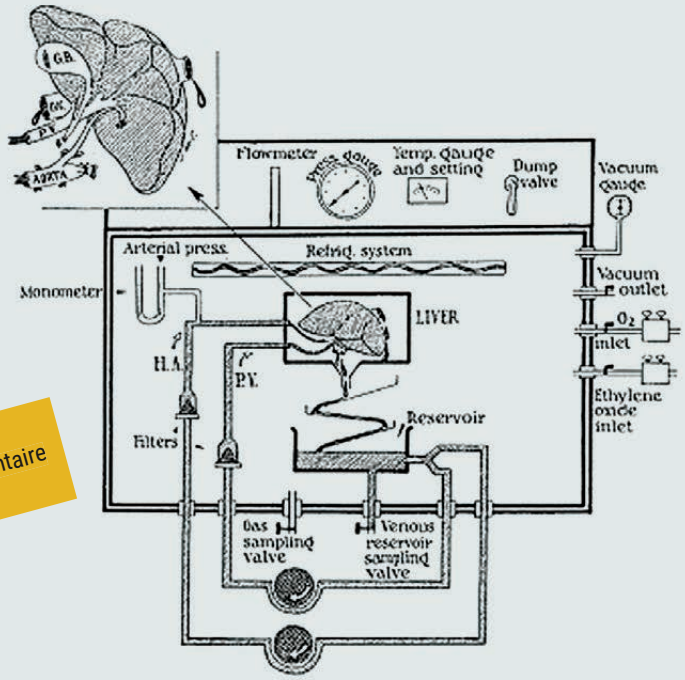
MS11343FD

Il a immédiatement pointé quelques solutions possibles: pouvons-nous «réparer» certains foies «endommagés» de manière à quand même pouvoir les utiliser? Pouvons-nous prolonger le délai de conservation sûr des foies afin d'accroître les chances logistiques des patients, par exemple en cas d'opérations compliquées? Pouvons-nous mieux prédire la viabilité des greffons ou pouvons-nous faire quelque chose pour l'améliorer (au moyen de la conservation dite «dynamique»)?

TYPES DE PERFUSION, NATURE DU DONNEUR ET QUALITÉ DU FOIE TRANSPLANTÉ

Un élément important dans l'ensemble du processus de transplantation est la perfusion de l'organe durant les étapes successives du processus: lors du prélèvement (phase pré-ischémique), pendant la conservation et avant la transplantation (période pré-implantation). Les principes de base pour la perfusion d'un organe transplanté sont par essence identiques depuis 40 ans, en l'occurrence une double perfusion via la veine porte et l'artère hépatique, une oxygénation supplémentaire et un outflow passif. La **figure 12** propose une illustration d'un système de perfusion datant de 1967, dessiné par le «père de la (chirurgie de la) transplantation moderne», le Pr Thomas E. Starzl.

Figure 12:
Système de perfusion de Starzl (1967).

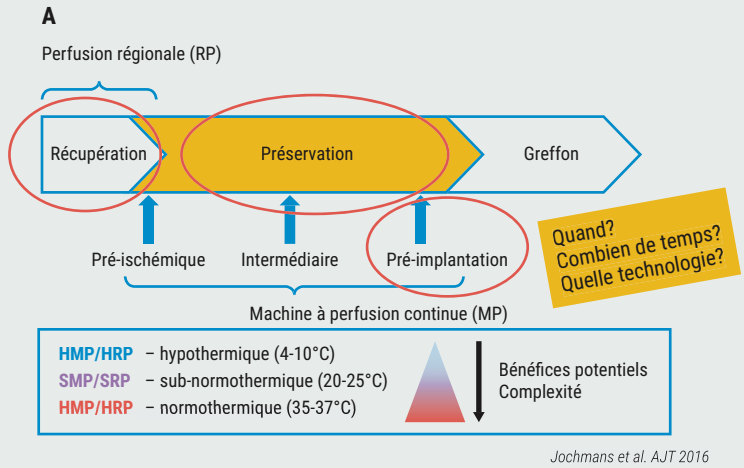


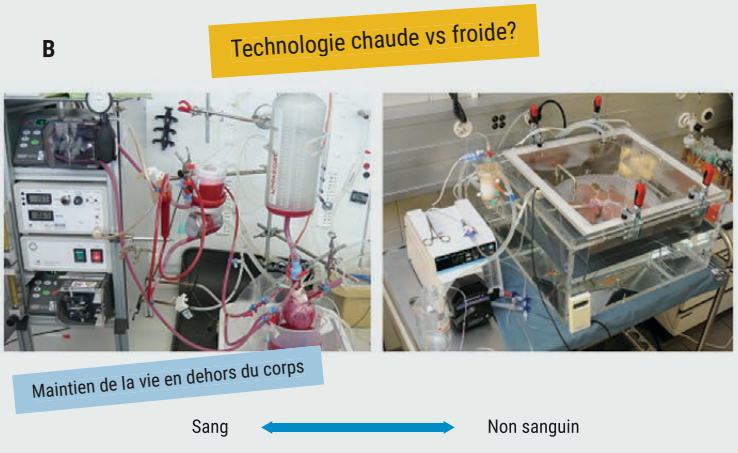
Double perfusion, oxygénation supplémentaire et outflow passif

Pour la perfusion, nous disposons actuellement d'un certain nombre d'options différentes, en fonction de la température à laquelle l'organe est conservé, du délai pendant lequel on conserve (ou on peut conserver) un organe et de la technologie utilisée (**Figure 13A**). On distingue une «machine à perfusion normothermique» (NMP) grâce à laquelle l'organe est maintenu constamment à une température de 35°-37°C, une «machine à perfusion sub-normothermique» (SMP), grâce à laquelle l'organe est maintenu en permanence à une température de 20°-25°C et enfin une «machine à perfusion hypothermique» (HMP), grâce à laquelle l'organe est maintenu constamment à une température de 4°-10°C. Une augmentation de la température implique une augmentation des avantages potentiels, mais aussi plus de problèmes liés à la conservation. Le choix du type de machine à perfusion est donc très important (**Figure 13B**). La technologie chaude avec perfusion de sang est beaucoup plus fascinante (on a en effet un organe «vivant» en dehors du corps), et il est déjà possible actuellement de maintenir un foie sain en vie durant 3 jours (bientôt peut-être une semaine?) grâce à cette «technologie chaude». Des études indiquent que les résultats sont identiques, après en moyenne 9 heures de perfusion froide ou chaude.

Néanmoins, d'autres études révèlent que certains foies n'évoluent pas bien sous NMP. Les foies provenant d'un donneur en mort cérébrale (DBD ou *Donation after Brain Death)* évoluent bien mieux que les foies prélevés auprès d'un donneur décédé après arrêt cardiaque (DCD ou *Donation after Cardiac Death):* un foie qui a déjà «souffert» avant d'être prélevé évolue nettement moins bien en cas de conservation normothermique (comme en témoigne l'élévation de la bilirubine et des ASAT pendant

Figure 13:
A) Options pour la perfusion de l'organe,
B) Technologie de machine à perfusion chaude vs froide.





la NMP). Sur ce plan, le principal facteur est la libération, par les hépatocytes, de DAMP *(Danger Associated Molecular Patterns)*. Cette libération, qui se produit dès les premières minutes de reperfusion normothermique, doit autant que possible être évitée, car elle entraîne une activation des cellules de Kupffer et des cellules T, et une libération de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines qui endommagent finalement l'organe. Une étude a indiqué qu'environ 50% seulement des foies DCD conservés *in situ* sous NMP atteignaient finalement le niveau requis pour une transplantation sans risque (9). Les dommages qui se produisent pendant la NMP chez les DCD dépendent de la durée de l'ischémie du donneur: plus l'ischémie est longue, plus les dégâts qui se produisent durant la reperfusion sont importants. Pour pouvoir les évaluer, une NMP de 6 heures est nécessaire. A ce moment, on peut décider si l'organe peut être utilisé ou non pour la transplantation.

Que se passe-t-il avec une SMP? En cas de SMP, on assiste à l'activation de toutes sortes de voies cellulaires néfastes à la suite des modifications du métabolisme.

REPERFUSION HYPOTHERMIQUE AVEC APPORT D'OXYGÈNE: HOPE

Qu'en est-il de l'utilisation d'une HMP? Le message clé des différentes études est qu'un prélèvement de foie chez des donneurs DBD, suivi dans un premier temps d'une (brève) conservation à froid «statique», puis d'une HMP donne de bons résultats (10). Le reconditionnement hypothermique de foies conservés à froid s'avère donc possible, ce qui indique que les principaux dommages organiques irréversibles ne se produisent pas lors du prélèvement ou de la conservation à froid (**Figure 14**). Cette procédure a entretemps été également utilisée avec succès pour des foies DCD.

Un pas plus loin... on ajoute à l'HMP une oxygénothérapie hyperbare de 40-60kPa à environ 10°C dans un appareil que le Pr Dutkowski appelle HOPE *(Hypothermic Oxygenated Perfusion)*. Cette méthode donne en effet de l'espoir aux receveurs de foies: le foie du donneur est brièvement (pendant 1 à 2 heures) soumis à une reperfusion froide au moyen d'un liquide de perfusion non sanguin, après une conservation à froid préalable et le transport, tandis que le donneur subit une hépatectomie (**Figure 15**).

Actuellement, à Zurich, 53 foies provenant tant de DBD que de DCD ont été transplantés après un traitement par HOPE. La survie totale à 3 ans atteint 90%, et 88% pour les foies DCD! Comment se fait-il que l'exposition des hépatocytes à une combinaison d'un liquide de perfusion non sanguin et d'oxygène à basse température ne provoque pas de dégâts, contrairement à une exposition normothermique à des produits sanguins et de l'oxygène? A ce sujet, une hypothèse a entre-temps été

Figure 14:
Préservation hypothermique des foies DBD.

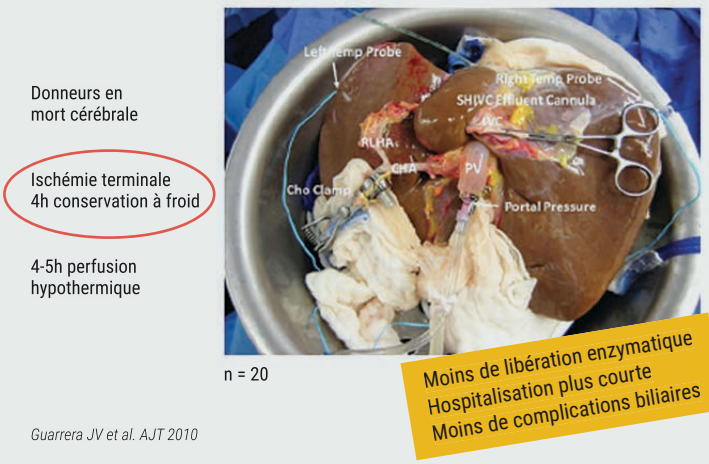
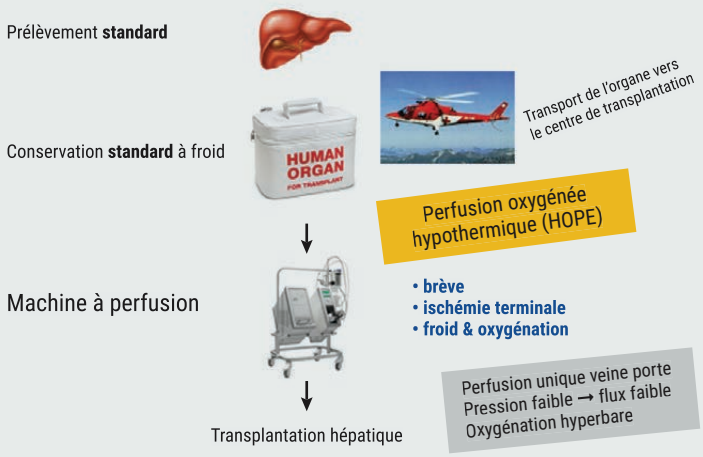
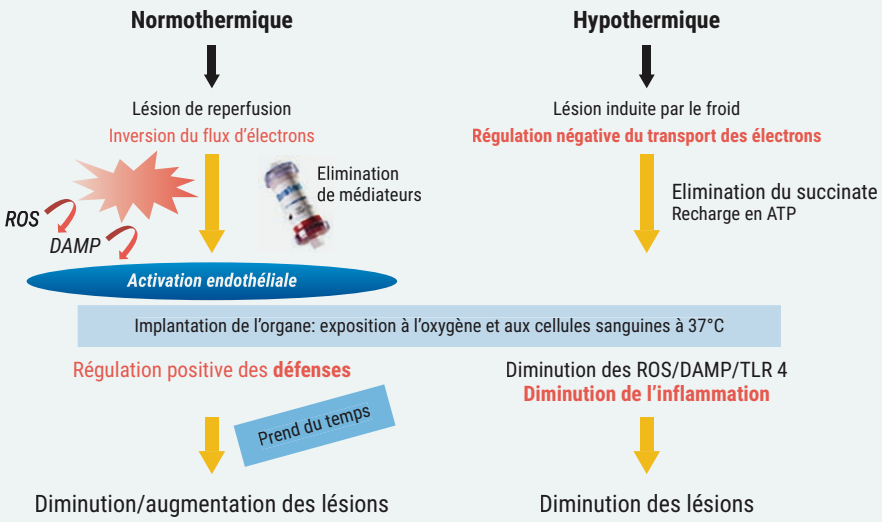


Figure 15:
La procédure hypothermique (HOPE).



formulée à Cambridge, selon laquelle le succinate a été désigné comme le paramètre néfaste (11). Le taux de succinate est élevé lors d'une ischémie. En cas de reperfusion normothermique, l'ajout d'oxygène entraîne la production de *reactive oxygen species* (ROS) plutôt que d'ATP dans les mitochondries, en raison du blocage du complexe II et de l'inversion de la cascade ischémie-reperfusion, avec des dégâts tissulaires en conséquence. Les ROS sont en effet des molécules chimiquement réactives qui contiennent de l'oxygène. Durant des périodes de stress environnemental (comme une ischémie), les taux de ROS peuvent augmenter de manière dramatique, ce qui peut endommager de manière significative les structures cellulaires. En cas de cumul, ce phénomène est connu sous le nom de «stress oxydatif». Lors de l'ajout d'oxygène sous hypothermie (HOPE), la situation dans les mitochondries se normalise, avec production d'ATP et diminution du taux de succinate et, partant, du stress oxydatif.

Figure 16:
Résumé de la reperfusion froide vs chaude.



UN ESPOIR POUR L'AVENIR?

Entre-temps, la technologie HOPE est déjà utilisée dans d'autres situations. Des foies présentant 50% de macrostéatose, des foies de patients âgés et même des foies conservés à froid pendant une plus longue période (≥ 10 heures) ont été transplantés avec succès grâce à cette procédure! A Zurich, le programme III-DCD de Maastricht est déjà appliqué depuis 5 ans. Grâce à ce programme, 83% des transplantations hépatiques ont été couronnées de succès. On peut donc espérer, à juste titre, que la machine HOPE permette de transplanter 25% de foies supplémentaires chaque année. En réalité, ceci n'a rien de surprenant. Les animaux qui hibernent nous en donnent en effet l'exemple: une régulation négative de leur métabolisme par temps froid permet de réduire l'ischémie et d'éviter les dégâts tissulaires lors du réchauffement. On pourrait donc conclure que la machine HOPE met les cellules dans une sorte «d'état d'hibernation», bénéfique pour la transplantation.

CONCLUSIONS

La **figure 16** résume parfaitement les mécanismes de reperfusion normothermique et hypothermique ainsi que leurs conséquences durant la conservation et lors de la transplantation. L'avenir réside peut-être dans la combinaison des deux techniques, en utilisant tout d'abord brièvement la machine HOPE, avant de recourir à une perfusion normothermique. Il est possible que ceci nous permette d'allonger le délai de conservation et d'augmenter la régénération et la récupération de foies endommagés. Plusieurs groupes de recherche étudient les deux techniques ainsi que leur combinaison... L'avenir dans ce «nouveau volet» de la transplantation hépatique s'annonce très dynamique... ■

Take-home messages

1. La conservation de l'organe et sa (re)perfusion constituent un problème important pour la transplantation.
2. Une reperfusion normothermique («chaude») a l'avantage de maintenir un organe «vivant» et se révèle efficace avec des foies provenant de donneurs DBD (celle-ci peut même dater de 3-4 jours). Cette méthode est utile pour allonger le délai de conservation et elle permet d'évaluer la qualité du greffon. Une régénération des foies serait possible, mais pas une récupération. Cette méthode n'est pas envisageable avec des foies de donneurs DCD, car les processus dégénératifs induits par l'ischémie sont déjà irréversibles.
3. Une reperfusion hypothermique («froide») avec ajout d'oxygène grâce à la machine HOPE est utile après une conservation à froid (jusqu'à 10h). La technologie HOPE peut être utilisée tant sur des foies provenant de donneurs DBD que DCD, ainsi qu'en cas de foies de «moins bonne qualité» (stéatose, vieux foies), qui peuvent quand même être transplantés. Cette méthode permettrait d'augmenter le pool de foies disponibles de 25%.
4. La procédure HOPE est peu onéreuse, simple, et peut être maintenue jusqu'à 12h. Elle est utile pour allonger le délai de conservation et pour «reconditionner» les foies. L'évaluation pré-implantation n'est pas (encore) possible, ce qui constitue un inconvénient.

Les parties I et II sont parues dans Medi-Sphere 556:
la transplantation hépatique en cas d'obésité, en cas de stéatose et en cas d'hépatopathies alcooliques.

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.

COMMUNIQUÉ SUITE À UNE CONFÉRENCE DE PRESSE DE BIOCODEX

PRENDRE CONSCIENCE DE L'IMPORTANCE DES MICROBIOTES

Le laboratoire Biocodex est notamment connu pour l'Enterol®, le seul médicament probiotique qui contient la souche *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, ayant démontré un effet positif sur le microbiote intestinal. Il est aussi reconnu pour son expertise en matière de recherche sur les microbiotes et les probiotiques. Aujourd'hui, Biocodex souhaite favoriser la diffusion des connaissances scientifiques auprès du grand public et des professionnels de santé et contribuer à la recherche sur les microbiotes. Il lance donc deux projets d'envergure internationale, le *Biocodex Microbiota Institute* et la *Biocodex Microbiota Foundation.*

Plus de 10.000 milliards de micro-organismes peuplent nos intestins. Bactéries, virus, parasites et champignons forment un écosystème complexe, le plus souvent en équilibre. *«Le microbiote intestinal est un acteur clé pour différentes fonctions comme la régulation du métabolisme énergétique, la maturation du système immunitaire et la fonction barrière qui maintient à distance les micro-organismes pathogènes»*, comme l'explique le Pr Harry Sokol.

Les études menées depuis plus de 30 ans sur le microbiote intestinal ont mis en lumière une partie des liens étroits qu'il entretient avec son hôte. Lorsque cet équilibre est rompu, des pathologies peuvent apparaître. Nombreuses sont celles dont la survenue et/ou l'évolution semblent influencées par un déséquilibre du microbiote intestinal. Il s'agit des diarrhées liées aux antibiothérapies, des troubles fonctionnels intestinaux et des gastroentérites, mais aussi des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) ou des articulations, ainsi que du diabète, de l'obésité et de certains cancers digestifs. De nombreux travaux associent également les déséquilibres du microbiote intestinal et certaines manifestations allergiques et neurologiques (autisme)… La restauration de l'équilibre du microbiote intestinal peut faire partie intégrante de la prise en charge thérapeutique de ces affections.

D'après le Pr Harry Sokol, *«nous avons désormais une meilleure connaissance de l'influence de notre génétique, mais aussi des facteurs environnementaux sur notre microbiote intestinal. Les scientifiques comprennent mieux l'implication de l'alimentation (acides gras à chaînes courtes…), du tabac, des médications (antiacides…), de l'âge, mais aussi des évènements de la vie (naissance par césarienne par exemple…) dans la dysbiose microbienne et ses effets sur notre santé».*

«Les recherches permettent d'envisager deux axes prometteurs en termes d'application: l'axe thérapeutique, visant à rétablir l'écosystème normal (probiotiques de nouvelles générations, transplantation fécale…), altéré dans de nombreuses maladies, et l'axe des biomarqueurs, pour diagnostiquer une maladie ou évaluer son pronostic», poursuit le Pr Harry Sokol.

Beaucoup reste cependant à explorer! Tout d'abord, le microbiote intestinal n'est qu'un des microbiotes hébergés par le corps humain. Celui-ci comporte également un microbiote cutané, un microbiote buccal, un microbiote respiratoire, un microbiote vaginal et bien d'autres… Et leur implication dans la santé humaine commence seulement à être explorée.

Biocodex souhaite aujourd'hui, d'une part, favoriser la diffusion des connaissances scientifiques auprès du grand public et des professionnels de la santé et, d'autre part, contribuer à la recherche sur les microbiotes. C'est animé de cette double volonté que **Biocodex lance deux projets d'envergure internationale, le *Biocodex Microbiota Institute* et la *Biocodex Microbiota Foundation*.**

Le *Biocodex Microbiota Institute*

Récemment mis sur pied, le *Biocodex Microbiota Institute* vise à diffuser des informations adaptées aux attentes – tant sur la forme que sur le fond – du grand public et des professionnels de santé concernant les microbiotes humains. L'objectif est clairement de favoriser une prise de conscience générale de l'importance des microbiotes.

Il s'agit de la première plateforme internationale d'expertise scientifique qui leur est consacrée. Tous les contenus sont issus de publications scientifiques internationales et sont disponibles en français, anglais et espagnol.

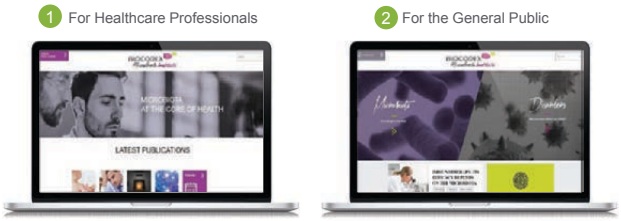
Le site internet **www.biocodexmicrobiotainstitute.com** comporte deux niveaux d'accès: un pour le grand public et l'autre pour les professionnels de santé. Le premier propose des informations vulgarisées, mais aussi un contenu pédagogique sous forme de vidéos et d'infographies. Une étude réalisée dans 6 pays, dont la Belgique, a en effet montré que, de manière générale, le grand public connaissait mal le microbiote intestinal. Les professionnels de santé quant à eux ont accès aux dernières actualités scientifiques, à des interviews d'experts, à des newsletters ou encore à des comptes rendus de congrès…

MS1723F

Le site Web est complété par des comptes Facebook *(Mycrobiota Biocodex Institute)* et Twitter (@Mycrobiota).

Microbiota, une newsletter papier et digitale rédigée par des experts, et des brochures sont également publiées pour mieux faire connaître les microbiotes et les avancées de la recherche, et ainsi éduquer les professionnels de santé comme le grand public.

Enfin, l'Institut a récemment parrainé l'ouvrage de référence «Le microbiote intestinal», qui fait l'état des lieux de ce que l'on considère désormais comme un organe à part entière. Il est en outre disponible en version anglaise *(«Gut Microbiota»).* Cet ouvrage réservé aux professionnels peut être commandé via le site.



La *Biocodex Microbiota Foundation*

Depuis 15 ans, des pistes de recherche prometteuses et porteuses d'espoir ont été identifiées, mais force est de constater qu'un long chemin reste encore à parcourir pour prévenir ou guérir les pathologies en lien avec le microbiote. Pour favoriser la recherche, Biocodex lance la ***Biocodex Microbiota Foundation,*** une structure totalement indépendante, dotée d'un budget propre, d'un conseil d'administration et d'un conseil scientifique composé d'experts scientifiques indépendants.

En pratique, la fondation finance certains projets de recherche sur le microbiote, avec deux niveaux d'intervention: national et international. Les projets sont retenus par des comités scientifiques composés d'experts indépendants.

A l'échelle internationale, des appels à projets – de recherche fondamentale ou appliquée – sont lancés chaque année sur une thématique spécifique en lien avec le microbiote. Ensuite, le comité scientifique international sélectionne les projets soutenus et financés par la *Biocodex Microbiota Foundation*. Le thème de l'appel à projets 2018 est *«Liver diseases and gut microbiota».*

A l'échelle nationale, des appels à projets seront mis en place de façon progressive en France, en Belgique, en Russie, en Ukraine, aux USA, au Canada, au Maroc, au Mexique, en Pologne, ainsi que dans les pays scandinaves et baltes. Ils permettront de mettre en œuvre de nouveaux projets de recherche impliquant des équipes universitaires s'intéressant au rôle du microbiote dans la santé humaine.

En outre, un *«super award»* sera décerné tous les ans au meilleur projet national.

POURQUOI LE FOIE?

«Après l'intestin lui-même, le foie est l'organe clé du dialogue avec le microbiote. Il joue un rôle d'interface entre le microbiote intestinal et le reste de l'organisme, en transformant les molécules avant leur entrée dans la circulation générale. Une dysbiose au niveau du microbiote intestinal peut avoir des effets directement sur le foie, comme dans les cas de cirrhose, d'hépatite alcoolique ou encore de stéato-hépatite non alcoolique. D'autre part, les substances issues du microbiote rencontrent le foie, où elles peuvent être transformées avant de passer dans la circulation générale et avoir des effets à distance, comme dans le cerveau par exemple. On sait également que la phosphatidylcholine présente dans l'alimentation – viande, œuf, fromage... – est transformée à la fois par le microbiote intestinal et le foie, conduisant à la production de molécules athérogènes qui favorisent l'apparition des maladies cardiovasculaires. C'est un axe de recherche prometteur sur lequel nous souhaitons mobiliser les scientifiques au niveau international.»

Pr Harry Sokol

Service de Gastroentérologie et Nutrition, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Responsable du laboratoire Immunité et Microbiote intestinal,
Président du Conseil scientifique de la *Biocodex Microbiota Foundation*

«A travers la **Biocodex Microbiota Foundation***, nous souhaitons contribuer au financement de la recherche mondiale sur le microbiote par le biais de bourses scientifiques. La* Biocodex Microbiota Foundation *soutiendra les travaux de recherche clinique et fondamentale sur les différents aspects des microbiotes humains: intestinal, cutané, vaginal... Il s'agit d'un engagement solide et à long terme de Biocodex. Cet engagement se veut en outre totalement respectueux de l'indépendance des chercheurs et des comités d'évaluation, et dégagé de toute attente en matière de profitabilité potentielle des projets.»*

Dr Marie-Emmanuelle Le Guern

Présidente de la *Biocodex Microbiota Foundation*

Pour en savoir plus sur les appels à projets, rendez-vous sur le site www.biocodexmicrobiotafoundation.com

MICROBIOTE

NOUVEAU

alflorex®

Bifidobacterium infantis 35624®

Alflorex® est le seul complément alimentaire en Europe qui contient la souche unique ***Bifidobacterium infantis*** 35624®. Chaque gélule d'Alflorex® contient 1 milliard de bactéries.

Facile à prendre:

- 1 comprimé par jour
- Pendant ou en dehors des repas
- Sans gluten, ni lactose

Pour de meilleurs résultats, prendre Alflorex® durant minimum 4 semaines et continuer à l'utiliser quotidiennement dans le cadre d'un mode de vie sain.

Alflorex® est un complément alimentaire qui ne doit pas se substituer à un mode de vie sain et une alimentation variée et équilibrée.

BIOCODEX Benelux

2017_ALF_GRP_006

MIGRANTS ET MALADIES INFECTIEUSES

Dr Rémy Demeester
Service des maladies infectieuses, CHU de Charleroi

La guerre en Syrie, en Irak et en Afghanistan a poussé des millions de gens à fuir leur pays en 2015 et en 2016. L'instabilité socio-économique, la pauvreté, la discrimination envers certains groupes ethniques ou religieux et les guerres ont également poussé de nombreux habitants du continent africain à se diriger vers l'Europe en espérant y trouver une vie meilleure. C'est ainsi qu'en 2015 plus d'un million de migrants sont arrivés sur le sol européen.

MS11628F

LES MIGRANTS SONT LES PREMIÈRES VICTIMES

La majorité des migrants sont arrivés en avion (1). Les autres arrivaient en grande partie par la route des Balkans jusqu'à ce qu'elle soit fermée en mars 2016 (2). Les routes amenant à traverser la Méditerranée depuis l'Afrique du Nord s'avèrent fort dangereuses (3). On estime qu'au moins 3.777 migrants se sont noyés en mer en 2015 et 5.079 en 2016 (4). Ces migrants, qui vivaient dans des conditions difficiles dans leur pays d'origine, sont également susceptibles d'avoir acquis des pathologies au cours de leur voyage, et ils peuvent encore en acquérir sur le sol européen, en particulier si leurs conditions de vie y restent très précaires, comme c'est le cas dans les camps du type de «la jungle» de Calais (récemment démantelé). Cependant, les maladies infectieuses chez les migrants ne représentent pas une charge significative pour les pays d'accueil, mais bien un risque réel pour la survie des réfugiés eux-mêmes (5).

LA SITUATION BELGE

En Belgique, les migrants qui ont introduit une demande d'asile auprès de l'Office des Etrangers, tel que le prévoit la Convention de Genève, sont pris en charge dans un centre de réfugiés jusqu'à ce qu'ils obtiennent une réponse à leur demande (6). Au 24 avril 2016, il y avait 92 centres de réfugiés gérés principalement par Fedasil, la Croix-Rouge et des partenaires privés, proposant 35.750 places (7). En juin 2016, le Secrétaire d'Etat à l'Asile et à la Migration a décidé de fermer 30 centres d'accueil et de supprimer 10.000 places (8). Au 23 décembre 2016, il restait 69 centres d'accueil (9). Certains des demandeurs d'asile ayant reçu un refus restent sur le territoire belge, préférant la clandestinité au risque de retourner au pays. Certains migrants ne se présentant pas à l'Office des Etrangers sont dès le départ dans la clandestinité. Les migrants malades ont par ailleurs la possibilité de soumettre une demande de séjour pour raisons médicales («article 9ter») (10). Néanmoins, le nombre de régularisations pour raisons médicales est extrêmement bas en Belgique ces dernières années (< 5% des demandes), au point de soulever de sérieuses questions déontologiques étant donné que la continuité des soins n'est pas assurée pour des malades graves (11-13).

L'OBJET DE CET ARTICLE

Nous nous intéresserons ici aux maladies infectieuses qui peuvent être observées chez les migrants et à la manière de les appréhender. Nous nous pencherons ensuite sur l'importance de garantir l'accès aux soins à cette population, tant pour respecter leurs droits fondamentaux que par souci de santé publique et pour des raisons économiques.

A QUOI FAUT-IL PENSER?

Lors de l'évaluation médicale d'une personne venant d'un pays étranger, il y a lieu d'avoir aussi en tête l'**épidémiologie des maladies dans le pays d'origine**, qu'il s'agisse de pathologies tropicales n'existant pas en Belgique (par exemple Leishmaniose cutanée) ou de pathologies cosmopolites nettement plus fréquentes dans le pays d'origine (par exemple tuberculose en Somalie) (14-17). Il faut ensuite tenir compte des **pathologies qui ont pu être contractées pendant le voyage**, qui est parfois long (en distance et en durée) et indirect (par exemple cas de malaria acquise par des migrants chinois ayant transité par la Côte d'Ivoire avant d'arriver en Italie) (18). Enfin, il faut tenir compte des **conditions de vie** depuis l'arrivée dans notre pays. Vivre dans un centre de réfugiés bien entretenu avec une présence médicale n'expose pas au même risque de contracter une maladie infectieuse que vivre dans un bidonville sous tente et sans sanitaires tel que la jungle de Calais, où des épidémies non contrôlées peuvent survenir (par exemple rougeole, gale ou gastroentérite).

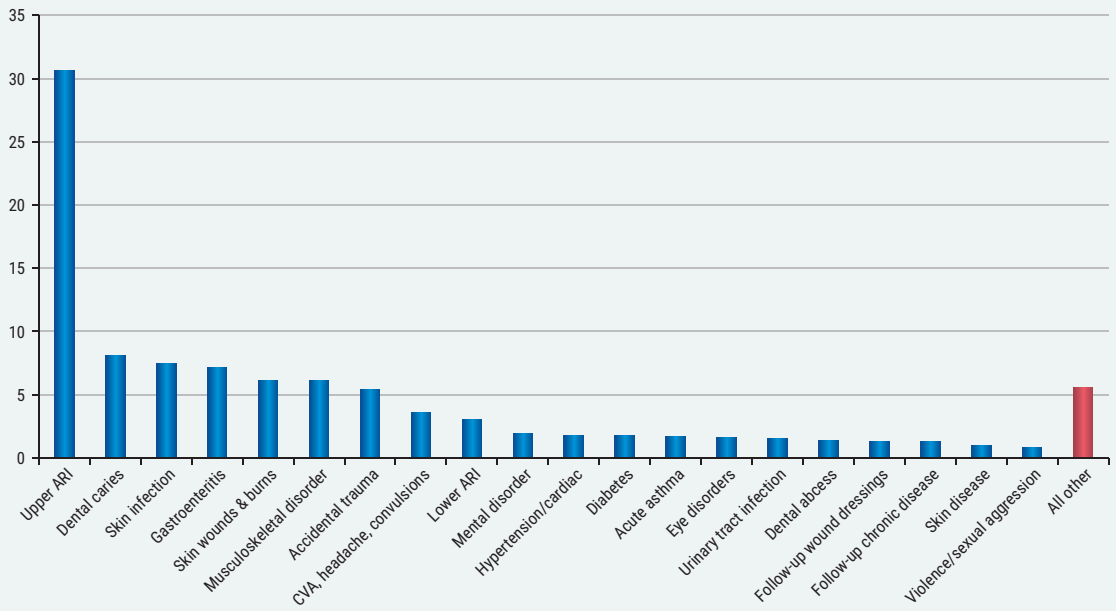
En août 2015, un afflux important de demandeurs d'asile provenant du Moyen-Orient est arrivé en Belgique et s'est présenté à l'Office des Etrangers à Bruxelles. Etant donné que celui-ci ne s'occupe au maximum que de 250 dossiers par jour, un camp de réfugiés s'est formé devant ses bureaux, dans le parc Maximilien. L'ONG Médecins du Monde y est intervenue et a effectué en septembre 2015 plus de 4.000 consultations (19). Les **diagnostics** posés lors de ces consultations sont repris dans la **figure 1**. **Les infections respiratoires, cutanées, dentaires et urinaires, ainsi que les gastroentérites représentaient près de deux tiers des diagnostics.**

A l'Office des Etrangers, une **radiographie du thorax** est effectuée afin de dépister la tuberculose pulmonaire (20). Depuis février 2016, les demandeurs d'asile sont vaccinés dans la mesure du possible lors de leur passage à l'Office des Etrangers. La **vaccination** est complétée ensuite dans les centres de réfugiés. Les vaccinations suivantes sont effectuées:

- rougeole-rubéole-oreillons chez les personnes nées après 1970;
- tétanos-diphtérie-coqueluche chez les personnes non vaccinées depuis au moins 10 ans et chez les femmes enceintes (entre 24 et 32 semaines de grossesse);
- poliomyélite chez les personnes originaires d'Afghanistan et du Pakistan;
- grippe si indiqué;
- vaccinations chez les enfants selon le schéma classique.

Figure 1:

20 diagnostics cliniques les plus fréquemment observés chez les demandeurs d'asile par Médecins du Monde au parc Maximilien (%).
(Reproduit avec l'aimable autorisation du Dr Gerlant van Berlaer).



Arkopharma
LABORATOIRES

Depuis février 2016, une **fiche de screening médical** est complétée lors du passage à l'Office des Etrangers, destinée au service médical du centre de réfugiés. Cette fiche permet au service médical du centre d'être informé concernant ce qui a été fait à l'Office des Etrangers, et de savoir si des problèmes médicaux méritent une attention particulière.

L'Institut de Santé Publique (ISP) a publié une **fiche informative sur la prise en charge des maladies infectieuses chez les demandeurs d'asile** en décembre 2015 (20). Ce document attire l'attention sur les vaccinations décrites ci-dessus ainsi que sur les pathologies suivantes: tuberculose, shigellose, hépatite A, gale, diphtérie cutanée et fièvre récurrente à poux. Une fois par mois, l'ISP et l'Agence pour une Vie de qualité publient un flash des maladies infectieuses qui donne des informations sur l'évolution des pathologies à caractère épidémique sur notre territoire et à l'étranger (21). Les documents publiés par le Centre européen de Prévention et de Contrôle des maladies (ECDC) attirent l'attention sur les pathologies suivantes: tuberculose, grippe, infections des voies respiratoires, rougeole, gale, fièvre récurrente à poux, diphtérie cutanée, shigellose, hépatite A, fièvre typhoïde, méningite à méningocoques et malaria (14, 22-27).

LA TUBERCULOSE

99 cas de tuberculose ont été diagnostiqués en 2015 chez des demandeurs d'asile, dont 46 directement à l'Office des Etrangers (28). Cela représente 10% des diagnostics de tuberculose effectués en Belgique en 2015. Parmi ces 99 cas, 4 étaient dus à un bacille de Koch multirésistant. Si le dépistage de la tuberculose n'a pas été fait à l'Office des Etrangers, il doit être réalisé dans les 15 jours au centre de réfugiés. Une prévalence élevée de la tuberculose dans le pays d'origine doit d'autant plus nous amener à envisager ce diagnostic lors de l'évaluation médicale (29).

LA ROUGEOLE

La rougeole est une infection virale hautement contagieuse (nombre de reproduction = 15) et elle est en recrudescence en Europe (30). En l'absence d'une couverture vaccinale supérieure à 95%, elle est susceptible de se propager, en particulier dans des lieux de vie communautaire. Ainsi, 3 cas de rougeole sont survenus en mai 2016 dans le camp de réfugiés de Fedasil à Elsenborn, 53 cas dans un centre de réfugiés en Allemagne entre mai et juillet 2016, et 13 cas à la jungle de Calais en février 2016, dont 3 cas chez des soignants et 1 cas chez un volontaire (31-33). La détection d'IgM dans le sang ou dans la salive, ou encore celle du virus par PCR sur un frottis buccal envoyé à l'ISP, permet de confirmer le diagnostic.

En l'absence d'une couverture vaccinale supérieure à 95%, la rougeole est susceptible de se propager, en particulier dans des lieux de vie communautaire. A la jungle de Calais et au camp de Grande Synthe, cette vaccination a été réalisée par Médecins Sans Frontières en collaboration avec l'Agence Régionale de Santé.

L'isolement s'impose jusqu'à 7 jours après l'apparition de l'éruption maculopapulaire. La vaccination rapide de la communauté permet d'éviter l'extension de l'épidémie. A la jungle de Calais et au camp de Grande Synthe, cette vaccination a été réalisée par Médecins Sans Frontières en collaboration avec l'Agence Régionale de Santé.

LA VARICELLE

Plusieurs cas de varicelle ont été constatés dans les centres de réfugiés en Belgique en 2016 (34).

LA GALE

La gale, due à *Sarcoptes scabiei*, s'observe classiquement chez les sans domicile fixe et chez les personnes vivant dans des conditions précaires et surpeuplées (35). Elle se manifeste par des démangeaisons généralisées, plus intenses la nuit, avec des papules inflammatoires et des sillons interdigitaux. Le traitement se fait par perméthrine, benzoate de benzyle ou encore ivermectine *per os*. La prise en charge énergique des épidémies est indispensable avec isolement des patients et lavage des vêtements à 60°C. L'accès à des conditions d'hygiène corporelle adéquates et aux soins de santé permet généralement d'éviter la survenue de cette parasitose.

LA PÉDICULOSE CORPORELLE, LA FIÈVRE DES TRANCHÉES ET LE TYPHUS ÉPIDÉMIQUE

Pediculus humanus corporis est l'agent de la pédiculose corporelle et est le vecteur potentiel de la fièvre récurrente à poux *(Borrelia recurrentis)*, de la fièvre des tranchées *(Bartonella quintana)* et du typhus épidémique *(Rickettsia prowazekii)*. 27 cas de fièvre récurrente à poux chez des migrants originaires de la corne de l'Afrique (Erythrée, Somalie) ont été rapportés par l'ECDC entre juillet et octobre 2015 (23). 2 diagnostics ont également été posés à l'Hôpital St-Pierre à Bruxelles chez des migrants originaires de Somalie en août 2015 (36). L'incubation est de 4 à 8 jours. La maladie débute

brusquement avec de la fièvre élevée, des frissons, des arthralgies, des myalgies, des céphalées, des nausées et des vomissements, et persiste pendant 5 jours. Elle est susceptible de récidiver après quelques jours à quelques semaines. La mortalité est de 10 à 40% sans traitement et de 1 à 5% avec traitement. Le diagnostic repose sur le frottis sanguin (fins filaments sinusoïdes) et sur la PCR. Elle se soigne par pénicilline ou doxycycline, mais le traitement peut se compliquer par la réaction de Jarisch Herxheimer. Le traitement de la pédiculose et des conditions de vie garantissant une bonne hygiène corporelle éviteront la propagation de cette infection.

LA DIPHTÉRIE CUTANÉE

La diphtérie cutanée est due au bacille (Gram positif) *Corynebacterium diphteriae*, *Corynebacterium ulcerans* ou *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Sous les tropiques, la forme cutanée est plus fréquente que la forme respiratoire. La majorité des formes cutanées ne sont pas associées à des souches toxinogènes. La bactérie pénètre par une blessure et est à l'origine d'une ulcération avec une membrane gris-jaune ou gris-brun; elle est souvent associée au staphylocoque doré ou au streptocoque de groupe A. Les souches toxigéniques sont susceptibles d'entraîner une myocardite, une néphrite, une polyneuropathie ou encore une paralysie. 7 cas de diphtérie cutanée avec atteinte systémique due à la toxine ont été décrits par l'ECDC pendant l'été 2015 chez des migrants originaires d'Erythrée (n = 4), 1 migrant originaire d'Ethiopie, 1 de Lybie et 1 de Syrie (26). Le diagnostic repose sur une culture de la bactérie et sur la recherche de l'exotoxine par PCR et par le test d'Elek effectués par le laboratoire de référence de l'UZ Brussel (37). L'infection se traite par pénicilline, amoxicilline, érythromycine ou azithromycine. Les symptômes dus à la toxine se traitent par l'antitoxine diphtérique d'origine équine purifiée. Le patient est isolé, et les personnes avec qui il a été en contact proche peuvent être traitées par antibiothérapie. L'infection se prévient par la vaccination antidiphtérique.

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 cholécalciférol concentré 880 IU (= vitamine D3 22 µg) pour 1 sachet de 8 g **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Cacit® Vitamine D3 1000/880 est une poudre effervescente de couleur blanche, qui donnent, après dissolution dans l'eau, une boisson semi-transparente au goût de citron. **4. DONNÉES CLINIQUES : 4.1. Indications thérapeutiques** : • Correction des déficiences combinées en calcium et vitamine D chez les personnes âgées. • Supplémentation de calcium et de vitamine D comme traitement adjuvant associé aux traitements spécifique de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique. **4.2. Posologie et mode d'administration :** • Dosage : Cacit® Vitamine D3 1000/880 : 1 sachet par jour • Mode d'administration Verser le contenu d'un sachet dans un verre, ajouter une bonne quantité d'eau, mélanger et boire immédiatement. **4.3. Contre-indications :** • Maladies et/ou états qui conduisent à une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie • Néphrolithiase • Hypervitaminose D • Une hypersensibilité connue à l'un ou à plusieurs des composants du produit (plus spécifiquement l'huile de soja) **4.8. Effets indésirables :** Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système organe et par fréquence. La fréquence est définie comme suit : Peu fréquent (> 1/1000, <1/100), Rare (> 1/10000, < 1/1000) · Troubles alimentaires et métaboliques : l'hypercalciurie et l'hypercalcémie sont peu fréquentes. · Affections du système gastro-intestinal : constipation, flatulences, nausées, maux d'estomac et diarrhée surviennent rarement. · Affections de la peau ou de du derme : rarement des réactions comme le prurit, des démangeaisons, l'urticaire. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Teva Pharma Belgium S.A., Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Cacit® Vitamine D3 1000/880 : BE179891 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ RENOUVELLEMENT 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.

2017_04_CAC_13

* 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.

SHIGELLOSE

Plus de 6.000 cas de shigellose surviennent chaque année en Europe. Les migrants vivant dans des conditions sanitaires précaires sont à risque plus élevé d'en être atteints. Plusieurs dizaines de cas ont été rapportés par l'ECDC entre juillet et novembre 2015 en Autriche, en Allemagne et en Grèce, chez des migrants venant du Moyen-Orient (22).

LE VIH

La prévalence de l'infection par le VIH dans le pays d'origine déterminera la probabilité de séropositivité chez les demandeurs d'asile. La majorité d'entre eux ne connaissent pas leur séropositivité avant d'arriver en Europe. Le dépistage doit être accessible et sur base volontaire. Il est indispensable de pouvoir orienter le patient séropositif vers un centre de référence SIDA. La meilleure manière de lutter contre l'épidémie de VIH/SIDA est de diagnostiquer et de traiter un maximum de personnes séropositives, afin de couper les chaînes de transmission du virus (38). Il est donc indispensable de garantir l'accès au traitement antirétroviral et au suivi à cette population ainsi que la continuité des soins, quelle que soit la situation (demandeurs d'asile, sans papiers). Les politiques migratoires doivent prendre en compte ces objectifs de santé publique globale auxquels nos Etats se sont engagés. L'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a publié une résolution dans laquelle elle considère qu'un patient séropositif ne devrait jamais être expulsé s'il apparaît clairement qu'il ne recevra pas les soins de santé et l'assistance nécessaires dans le pays vers lequel il sera renvoyé (39). Le fait d'expulser cette personne reviendrait à la condamner à mort.

DROITS FONDAMENTAUX ET APPROCHE ÉCONOMIQUE

La résolution du Conseil de l'Europe sur l'égalité de l'accès aux soins de santé commence comme suit: *«Le droit à la santé est un droit fondamental de l'être humain. La protection de la santé est une condition essentielle à la cohésion sociale et à la stabilité économique, et constitue l'un des piliers indispensables au développement. L'accès aux soins est un élément essentiel du droit à la santé»* (40). L'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe note que les inégalités d'accès aux soins touchent particulièrement les groupes vulnérables, dont les migrants. Ces inégalités conduisent à un phénomène de non-recours ou de recours tardif aux soins, ce qui pourrait avoir des implications catastrophiques pour la santé tant individuelle que publique et conduire, à long terme, à une augmentation des dépenses de santé. L'article 35 de la Charte des Droits fondamentaux de l'Union Européenne dit ceci: *«Toute personne a droit d'accéder à la prévention en matière de santé et de bénéficier de soins médicaux dans les conditions établies par les législations et pratiques nationales. Un niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de l'Union»* (41). De plus, l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe, dans sa résolution «La criminalisation des migrants en situation irrégulière: crime sans victimes», précise ceci: *«Des politiques migratoires de plus en plus restrictives, une exclusion sociale accrue et un accès limité des migrants aux droits humains et sociaux, telle est la réalité que dénonce l'Assemblée parlementaire depuis des années. L'Assemblée demande aux Etats membres de donner un accès aux droits essentiels pour la dignité humaine (soins médicaux, éducation) aux migrants en situation irrégulière»* (42).

Dans son rapport *Cost of exclusion from healthcare*, l'Agence des droits fondamentaux de l'Union Européenne montre que garantir l'accès aux soins permet non seulement de respecter les droits fondamentaux des migrants, mais aussi de réduire les coûts par rapport à une prise en charge en situation d'urgence (43). Une étude allemande démontre que le coût de l'exclusion des demandeurs d'asile et migrants des soins de santé s'avère plus élevé que de leur en garantir l'accès (44). De plus, la prise en charge d'épidémies en situation d'urgence s'avère également plus coûteuse que de se donner les moyens d'éviter que celles-ci n'apparaissent. Il y a donc un retour sur investissements à garantir le droit à la santé aux migrants.

D'autres pathologies infectieuses peuvent bien entendu survenir chez les migrants, et nous n'avons pas la prétention d'avoir été exhaustifs. Cet article donne un aperçu médical et également économico-juridique de la problématique des maladies infectieuses chez les migrants. Les maladies infectieuses et les épidémies surviennent plus fréquemment lorsque les conditions de vie se détériorent et, bien entendu, en cas de guerre. L'accès à des conditions de vie décentes et aux soins de santé est nécessaire pour réduire la survenue d'infections et d'épidémies, et pour permettre une prise en charge adéquate de cette population vulnérable. Garantir l'accès aux soins de santé permet non seulement de garantir les droits fondamentaux des migrants, mais réduit aussi les coûts. Cela permettra en outre d'éviter des épisodes infectieux et des épidémies qui mettent en danger la vie des migrants et qui pourraient également toucher la population belge. Garantir un accueil digne aux migrants est investir intelligemment dans notre futur commun. ■

Références sur demande

La **Croix-Rouge luxembourgeoise recrute**

Un **médecin** (M/F)

pour son Centre de Transfusion Sanguine à Luxembourg-Ville en CDI à temps plein
(réf.: AN1708-00480)

Missions:

- Sélectionner les donneurs
- Organiser les collectes de sang
- Assurer l'encadrement des collaborateurs
- Participer au service des permanences

Profil:

- Diplôme de médecin généraliste ou spécialiste
- Une expérience professionnelle dans le domaine de la transfusion sanguine est un atout
- Maîtrise des langues française, luxembourgeoise et/ou allemande, la connaissance de l'anglais ou du portugais constituerait un plus

Les candidatures sont à adresser par mail à **recrutement@croix-rouge.lu** ou par courrier à:

Croix-Rouge luxembourgeoise
Service Ressources Humaines
B.P. 404 L-2014 Luxembourg

En cas d'embauche, un extrait de casier judiciaire vous sera demandé.

croix-rouge luxembourgeoise
Mënschen hëllefen

MS11766F

25ème JOURNÉE DE CARDIOLOGIE POUR LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE UCL, Bruxelles

DATE:
samedi 7 octobre 2017

LIEU:
Auditoire Lacroix, Cliniques Universitaires Saint-Luc

THÈME:
25.000ème angioplastie coronaire
aux Cliniques Universitaires Saint-Luc

Une demande d'accréditation a été introduite pour ces sessions

Renseignements:
02/529.43.74 ou angela.dasilva@servier.com

en collaboration avec

SERVIER

PROSTATEX®

Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hyperplasie bénigne de la prostate

le **Dutastéride** au prix le plus bas*

* Comparaison sur base des prix du CBIP

MG-20170713-02

APOTEX
innovating for patient affordability

APOTEX
Urology

TROUVÉ CHEZ UN CAVISTE – BELLES BULLES – FRANCE

Une valeur sûre en Jura, la Maison Rolet à Arbois

Si, en Jura, le cépage Savagnin semble hégémonique, il laisse toutefois la place au Chardonnay. La Maison Rolet en élabore un superbe Crémant, qui croque sous la dent et ravit nos papilles.

Accords

Son élégance et sa finesse le prédestinent certes à l'apéritif, mais son caractère et sa densité lui permettent également d'accompagner tout un repas. Poissons ou coquillages en entrée, viandes blanches en plat, fromages bien entendu et certains desserts, comme la tarte Tatin ou la frangipane.

Cœur de Chardonnay AOC Crémant Brut d'Arbois Domaine Rolet

Robe: les bulles fines et bien galbées courent sur l'habit d'or pâle aux nuances vertes. **Nez**: la fleur d'oranger s'accroche au col, des dentelles de jasmin colorent les longs plis d'amandes grillées arrondies de beurre tiède. **Bouche**: le tissu coule frais, son toucher minéral le rend craquant, la verte pistache y tisse des boutonnières où viennent se glisser des boutons d'amande et de noisette. Grains de poivre noir et liserés d'agrumes dessinent les arabesques vives qui nous caressent le fond du gosier. A la fois élégant et raffiné.

Vinification: les Chardonnays poussent dans les marnes de Montigny les Arsures et Le Vernois. La vendange manuelle laisse les grappes entières. Le vin s'élabore avec les premiers jus. Il reste 24 mois sur lattes, puis encore 2 mois en bouteilles avant commercialisation.

Le Cœur de Chardonnay reste l'un des parangons des Crémants jurassiens.

Marc Vanhellemont

www.rolet-arbois.com

Importé par
www.chais-et-terroirs.be (1180 Uccle);
www.goorden-wine.com (1653 Dworp);
www.dulst.be (3052 Blanden);
www.baragouts.be (6810 Jamoigne)

LA VOIE NATURELLE POUR UN BON TRANSIT
Au cœur du bassin vosgien, l'eau minérale Hépar® se charge naturellement en magnésium. Pure et unique, Hépar® est la solution naturelle pour faciliter votre transit intestinal*.
LE MAGNÉSIUM A SA SOURCE
mg
HÉPAR
EAU MINÉRALE NATURELLE
*Hépar® contient 119 mg/l de magnésium. Hépar® peut être laxative.
Boire 1 l d'Hépar® par jour dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.
E. R. : E. Gruffat - NESTLE WATERS MARKETING & DISTRIBUTION - Bruxelles 1070 Brussel - Belgique / België

TROUVÉ CHEZ UN CAVISTE – FRANCE

Délicieux Faugères, espiègle languedocien

Il ne faut pas attendre la mi-février pour parler d'amour, la preuve, à Faugères, on en parle toute l'année…

Accords

Si ce rouge délicat apparaît tendre et subtil, il n'en possède pas moins un caractère bien trempé qui ne rechigne pas devant une pièce de viande. Par contre, sa légèreté d'esprit et son fruité langoureux lui permettent aussi de charmer les légumes grillés à la plancha ou une assiette d'aubergines à la Parmigiana. Sans oublier le veau à toutes les sauces.

Amour 2013 Faugères Domaine Prés Lasses

Robe: rubis aux nuances sanguines, elle brille comme un joyau dans le verre. **Nez**: il semble sortir de la garrigue avant de s'écraser dans les compotes fruitées. Le serpolet et le romarin se maculent de fraise et de cerise, le cade et le ciste se colorent de figue noire et de prune sombre. **Bouche**: le charnu des fruits apporte ampleur et volume. Sphère délicate aux contours moelleux qui semblent sucrés sans l'être. La fraîcheur doit beaucoup au minéral qui vient tendre sur sa portée cristalline toutes les notes parfumées. Un vin aux plaisirs subtils.

Vinification: le Grenache domine la cuvée à 70%, complété de 20% de Syrah et 10% de Cinsault. Les vignes sont âgées de 10 à 30 ans et poussent sur schistes. Elles sont conduites en mode biologique. La vendange manuelle se fait en caissettes. L'élevage dure 11 mois en cuves.

Quant au nom du vin, la première cave du domaine se situait rue de l'Amour, tout un programme…

Située à Autignac, la propriété compte une trentaine d'hectares, dont 26,5ha en culture. Ce sont aujourd'hui Denis Feigel et son fils Boris qui dirigent le domaine.

Marc Vanhellemont

www.pres-lasses.com;

importé par www.biodyvino.be (2650 Aartselaar) et www.calivin.be (4452 Juprelle)

Skoda Octavia RS 245

DR. JEKYLL AND MR. HYDE

Chaque nouvelle génération d'Octavia RS place la barre plus haut en matière de performances et spécialement la sportive RS, qui affiche désormais 245ch et profite des bienfaits d'un différentiel autobloquant.

La gamme RS de l'Octavia est une réussite puisque 13% des ventes globales sont assurées par cette griffe unique. Certes, le TDI 184ch continue de se tailler la part du lion, mais si cette dernière parvient à s'imposer, c'est grâce aux deux versions essence desquelles Skoda tire sa vraie image. Le récent restylage de l'Octavia a eu pour effet de chambouler la hiérarchie puisque la RS 220 disparaît pour ne plus laisser que la RS 230, chapeautée désormais par la RS 245, qui lui a chipé au passage son différentiel autobloquant pour magnifier ses capacités dynamiques.

ENTRE LES ROUES AVANT

Cet ustensile prend évidemment place entre les roues avant et il s'ajoute aux modifications châssis-roues de 19 pouces, nouveaux réglages de la suspension et voie AR accrue de 3cm. Concrètement, l'embrayage multidisques à commande hydraulique distribue le couple entre les deux roues en fonction des capacités d'adhérence de chacune, assurant de ce fait une motricité supérieure et une réduction du sous-virage. Le système reste ouvert en entrée de virage pour faciliter l'inscription et il ne se ferme que lorsque le conducteur réaccélère en sortie de courbe pour en extraire la voiture avec davantage d'efficacité. En décélération, le

AS1006F

Le train avant révèle plus de mordant et extrait la voiture du virage avec plus d'aplomb.

différentiel n'est en revanche pas actif. Il s'ouvre alors complètement pour laisser la fonction de stabilisation au freinage au XDS (via les freins, donc). Soucieux de conserver une voiture parfaitement utilisable au quotidien, Skoda propose par ailleurs deux modes de fonctionnement: un doux sur les préférences de conduite «confort» et «normal» et un plus agressif pour la position «sport», où le taux de blocage est alors plus élevé avec, à la clé, des réactions plus vives.

POUR 15CH DE PLUS...

Côté moteur, les 15ch supplémentaires par rapport à la RS 230 ont nécessité plus de travail qu'il n'y paraît: nouvelle ligne d'échappement opposant moins de contrepression, nouveaux pistons, injection directe haute pression (200 bars) et nouveau turbocompresseur IHI permettent de tirer 245ch de 5.000 à 6.700tr/min (+15ch) et un couple de 370Nm (+ 20Nm). De quoi offrir des performances en progrès avec 250km/h en pointe et un 0-100km/h désormais couvert en 6,6s, que ce soit avec la boîte manuelle ou la robotisée, qui compte aujourd'hui 7 rapports tout en s'avérant plus légère que l'ancienne 6.

Sur la route, l'Octavia RS 245 révèle d'emblée ses capacités de motricité supérieures face à une RS 230: le train avant révèle plus de mordant et extrait la voiture du virage avec plus d'aplomb. Bref, le plaisir de conduite en ressort grandi, tout comme l'efficacité globale, même si on trouve que le train moteur manque un peu de grip en usage intensif, sans doute en raison d'une rigidité en roulis un peu élevée – et qui génère un effet de délestage de la roue extérieure. Mais au-delà de cette réserve, quelle santé et quelle disponibilité, le 2 litres se montrant étonnamment plein et hargneux à tous les régimes. Le cocktail RS s'avère donc particulièrement séduisant, car l'Octavia continue de faire preuve d'une polyvalence à toute épreuve. Elle ne perd en effet rien de la version classique en termes d'habitabilité ou de modularité, voire de confort, la suspension piloté (850€) se montrant très tolérante sur les mauvais revêtements. C'est sans doute là le plus beau tableau qu'on pouvait offrir à un père de famille qui aime encore se faire plaisir au volant.

Dan De Doncker

REMOGEN omega

DHA EPA

OMEGA-3 TRB®

Thérapie combinée d'oméga-3 (topique et orale) en cas d'œil sec

REMOGEN® OMEGA:

– agit sur les trois couches du film lacrymal
– hypoosmolaire
– en cas d'œil sec
– en cas d'irritation oculaire
– compatible avec le port de lentilles de contact
– sans conservateur

Code APB: 2999-837

Complément alimentaire :

– à base d'acides gras oméga-3 et de vitamine E
– les acides gras oméga-3 EPA et DHA contribuent à une fonction cardiaque normale
– le DHA contribue au maintien d'une vision
– et d'une fonction cérébrale normales

Code APB: 3460-367
NUT_AS959/2

TRB CHEMEDICA

TRB CHEMEDICA AG · Boîte postale 1129 · 85529 Haar/München, Allemagne
info@trbchemedica.be · www.trbchemedica.be

CYSTITE ?

FEMANNOSE®

NOUVEAU

Goût fruité
sans sucre

- **Traite** et **prévient** efficacement les cystites et infections urinaires
- Formule unique à base de **D-Mannose** et d'**extrait de cranberry**
- Femannose® **soulage rapidement*** (65% des femmes soulagées dès le premier jour)*
- **Excellente tolérance***
- **Sans développement de résistance**

✔ **Diabétiques**
✔ **Femmes enceintes, allaitantes**
mais toujours consulter un médecin

Prévention : 1/jour
Traitement : Jour 1>3 : 3/jour - Jour 4>5 : 2/jour

* Chiffres issus de l'étude Post Market Survey Melisana Suisse.

Dispositif médical.

melisana
Klosterfrau Group