



LE QUOTIDIEN DU MEDECIN

www.lequotidiendumedecin.fr

N° 9067

MARDI 17 JANVIER 2012



PARTAGE DES DONNÉES DE SANTÉ

Babusiaux veut
« dépasser les frontières »

PAGE 3



LA FMC AU QUOTIDIEN

Perte de connaissance
de l'enfant

PAGE 6



HANDICAP DANS LE MONDE

Un nouveau-né sur trois
est touché

PAGE 9

Un stéroïde contre la dépression

Deux chercheurs français, Massimiliano Bianchi et Étienne-Émile Baulieu, montrent chez le rat qu'un neurostéroïde de synthèse (MAP4343) a une action antidépressive rapide, un effet durable sur la récupération de la mémoire de reconnaissance et une forte action anxiolytique. Ils annoncent la publication prochaine de nouveaux résultats, d'une part, sur les propriétés pharmacologiques de cette molécule, et d'autre part, sur son action dans d'autres espèces animales.

ÉTUDE

Le cerveau réagit à la contention

Personne ne sera étonné si nous écrivons que la perte d'une fonction (un sens, un segment de membre) connaît une répercussion corticale. Mais beaucoup seront surpris par la découverte de chercheurs suisses, Nicolas Langer et coll. (Zurich), qui se sont intéressés à la perte de fonction temporaire.

Ils ont enrôlé dix sujets droitiers qui tous allaient porter, pendant au moins deux semaines, une contention du membre supérieur droit. Pratiquement aucun mouvement n'était possible. Ils avaient donc recours à la main gauche pour les gestes de la vie courante. Dans les 48 premières heures, ils ont subi des tests d'habileté et d'écriture avec la main gauche, ainsi qu'une IRM cérébrale. Même bilan au 16^e jour.

À leur grande surprise, les chercheurs ont constaté une diminution de 10 % des substances grise et blanche dans l'hémisphère gauche accompagnée d'une augmentation à droite. En outre, l'habileté de la main gauche avait progressé, établissant un lien avec l'IRM. « *Les modifications structurelles sont associées au transfert de dextérité* », écrivent les Suisses.

Ils poursuivent en se demandant si leur travail ne trouvera pas un écho dans la prise en charge des hémiplésies : ne faudrait-il pas contraindre les membres valides pour favoriser la récupération des deux autres ? Des études seront nécessaires.

> Dr GUY BENZADON

Neurology, 17 janvier 2012.

La FHP tente de sortir de la crise

Audit en cours et nouveau
délégué général

PAGE 2

Un espoir dans une dystrophie des ceintures

Un essai français de thérapie
génique encourageant

PAGE 4

Ouvrage manifeste des Prs Mattei et Dreux

Des recommandations
pour « humaniser la santé »

PAGE 8



S. TOUBON/« LE QUOTIDIEN »

La mauvaise santé des migrantes

Les migrants sont en moins bonne santé que le reste de la population et les femmes sont particulièrement vulnérables, selon une étude du « Bulletin épidémiologique hebdomadaire ».

PAGE 7

41^e ANNEE - 21, RUE CAMILLE-DESMOULINS, 92789 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9 - TEL. : 01. 73. 28. 12. 70 - ISSN 0399 - 2659 - CPPAP 0412 T 81257

COVERAM

Péridopril arginine - Amlodipine

2 indications

4 dosages

1 comprimé par jour

Traitement de l'HTA essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec péridopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

COVERAM 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, et 10 mg/10 mg, comprimés blancs. Composition : 5 mg péridopril arginine/5 mg amlodipine, 5 mg pér. arg./10 mg aml., 10 mg pér. arg./5 mg aml., 10 mg pér. arg./10 mg aml. EEN : lactose. Propriétés : IEC et inhibiteur calcique. Indications : traitement de l'HTA essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec péridopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie. Posologie et mode d'administration : Adultes : 1 cp/j le matin avt repas. Assoc. fixe non appropriée pour trait. initial. Insuf. rén./sujet âgé et insuf. hépat. : cf mises en garde spéciales et précautions d'emploi. Contre-indications : Liées au péridopril : • hypersensibilité au péridopril ou à tout autre IEC • antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC • angio-œdème héréditaire ou idiopathique • 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir § Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et § Grossesse et allaitement). Liées à l'amlodipine : • hypotension sévère • hypersensibilité à l'amlodipine ou à tout autre dihydropyridine • état de choc, incluant choc cardiogénique • obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (ex. degré élevé de sténose aortique) • angor instable (sauf angor de Prinzmetal) • insuffisance cardiaque après infarctus aigu du myocarde (pendant les 28 premiers jours). Liées à COVERAM : • Toutes les contre-indications relatives à chacun des monocomposants, citées précédemment, doivent également s'appliquer à l'association fixe COVERAM comprimé • hypersensibilité à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : • hypersensib. / angio-œdème : arrêt immédiat du trait. et surveil. appropriée jusqu'à disparition complète des sympt. • réact. anaphylactoides lors d'une aphasie des LDL ou d'une désensib. • risq. de neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie • risq. d'hypotens. en cas de déplétion volumiq. • patients à haut risq. d'hypotens. sympto. ou présentant une isch. cardiaq. ou maladie cérébrovasc. • hypotens. transitoire : poursuite possible du trait. après normalisation de la PA et volémie • sténose de la valve mitrale et aortiq. / cardiomyop. hypertrophiq. • insuf. rén. (Cl_{cr} < 60 ml/min) : contrôle périodiq. K⁺ et créat., risque d'augment. de l'urée sanguine et de la créat. sériq. réversible à l'arrêt du trait., risque majeur d'hypotens. sév. et d'insuf. rén. en cas d'hypertens. rénovas. • insuf. hépat. : arrêt trait. si jaunisse ou élévation enz. hépat. • race noire : b. plus imp. d'angio-œdème • toux • chir./anesthésie : risq. hypotens. • hyperkaliémie • diabétiq. • insuf. card. • présence de lactose (patients présentant galactosémie congénit., malabsor. du glucose et galactose ou déficit en lactase) • assoc. non recommandée au lithium, diurétiq. épargneurs de K⁺, suppléments K⁺, dantrolène • grossesse : cf § Grossesse et allaitement. Interactions : • diurétiq. épargneurs de K⁺ (spironolactone, triamtérène ou amiloride), suppléments K⁺ ou substituts de sel contenant du K⁺ : contrôle fréquent K⁺ • lithium : contrôle lithiémie • estramustine • AINS incluant aspirine ≥ 3 g/jour • antidiab. (insulines, sulfamides hypoglyc.) • diurétiq. • sympathomim. • Or • dantrolène (perf.) • induc. du CYP3A4 (rifampicine, Hypericum perforatum, agents anticonvuls. comme carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) • inhib. du CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole) • bétalbloq. utilisés dans l'insuf. cardiaq. (bisoprolol, carvedilol, métoprolol) • baclofène • antihypertens. (tels que bétalbloq., vasodilat.) • corticostéroïdes, tétracosactide • alphabloq. (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine) • antidépres. tricycliq., antipsychoti., anesthésiq. • amifostine. Autres assoc. : en monothérap. amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiq. épargneurs de K⁺, suppléments K⁺, dantrolène, nitrés d'action prolongée, nitroglycérine sublinguale, digoxine, warfarine, atorvastatine, sildénafil, anti-acides (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméthicone), cimétidine, AINS, antibiotiq. et hypoglycémisants oraux, ciclosporine. Grossesse : Déconseillé pendant le 1^{er} trim. Contre-indiqué aux 2^e et 3^e trim. Allaitement : Déconseillé. Fertilité : modif. bioch. révers. au niv. du spermatzoïde chez cert. patients traités par des inhib. calciq. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : risq. de sensation de vertiges ou fatigue. Effets indésirables : Fréquents : étourdissements, céphalées, somnolence, paresthésie, vertiges, troubles de la vision, acouphènes, hypotens. (et effets liés), palpitations, flush, dyspnée, toux, douleurs abdo., nausées, vomissements, dyspepsie, dysgueusie, diarrhée, constipation, prurit, rash, crampes muscul., œdèmes et œdèmes périph., fatigue, asthénie. Prescription et délivrance : Liste I. COVERAM 5 mg/5 mg : 30 cp. Prix : 25,27 €. CTJ : 0,84 €. AMM 34009 385 806 00 : 90 cp. Prix : 66,24 €. CTJ : 0,74 €. COVERAM 5 mg/10 mg : AMM 34009 385 814 30 : 30 cp. Prix : 25,27 €. CTJ : 0,84 €. AMM 34009 385 819 59 : 90 cp. Prix : 66,24 €. CTJ : 0,74 €. COVERAM 10 mg/5 mg : AMM 34009 385 827 89 : 30 cp. Prix : 35,64 €. CTJ : 1,19 €. AMM 34009 385 831 51 : 90 cp. Prix : 93,61 €. CTJ : 1,04 €. COVERAM 10 mg/10 mg : AMM 34009 385 839 60 : 30 cp. Prix : 35,64 €. CTJ : 1,19 €. AMM 34009 385 843 32 : 90 cp. Prix : 93,61 €. CTJ : 1,04 €. Remb. Séc. soc à 65 %. Collect. Info. méd. : Therval Médical - 35, rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex France. * Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS.

12 PC 089 / 12-2011 / Joints de cyan



Témoignages et parcours de praticiens « Raconter les souffrances des médecins étrangers »

Pour la première fois, un romancier se penche sur les destins de médecins étrangers exerçant dans les hôpitaux français. Dans « **Noirs en blanc** », Denis Labayle, qui a été chef de service en gastro-entérologie à l'hôpital Sud Francilien d'Évry pendant vingt-cinq ans, s'inspire de témoignages authentiques pour retracer le parcours d'un jeune Congolais venu exercer la chirurgie à Paris.

Le QUOTIDIEN – Pourquoi avez-vous choisi de faire des médecins étrangers la matière de votre roman ?

DENIS LABAYLE – J'ai derrière moi une carrière hospitalière de quarante ans durant laquelle j'ai vu grandir progressivement l'influence des médecins d'origine étrangère dans la vie de l'hôpital. Entre 1980 et 1990, le *numerus clausus* est passé de 8 677 étudiants à 3500. Une vraie erreur de planification ! On a donc fait appel à toutes sortes de médecins et les étrangers ont fait fonctionner les services. En tant que praticien hospitalier, j'ai reçu de plus en plus d'internes étrangers, je les ai vus vivre et s'angoisser, parce que leur bagage n'était pas toujours à la hauteur, malgré toute leur bonne volonté. J'essayais de connaître leur itinéraire : j'étais fasciné par ces Africains qui parlaient chinois parce qu'ils s'étaient retrouvés du jour au lendemain à Shanghai pour leurs études. J'ai ainsi découvert que derrière ces personnes timides se cachent un passé incroyable et beaucoup d'épreuves. Lorsque j'ai décidé d'écrire ce roman, j'ai interviewé plusieurs de ces anciens internes avec qui j'ai gardé contact, voire tissé des liens d'amitié. Mais « **Noirs en blanc** » reste une fiction. **Zola Méké, le héros, naît au Congo-Brazzaville, grandit à Cuba, sous le régime communiste, part étudier à Saint-Petersbourg, et vient parfaire ses connaissances en coelioscopie à Paris. Est-ce un parcours courant ?**

C'est plausible. D'autres étudiants auront effectué des itinéraires parallèles, en passant par la Chine, l'Ukraine ou la Roumanie. Avec Zola et Samuel [étudiants camerounais que le héros rencontre en Russie – NDLR], j'ai souhaité retranscrire la vie de ces jeunes qui effectuent leurs années de collège dans leur pays, puis, avec l'argent d'une famille qui se saigne aux quatre veines, partent au Canada pour l'aîné, à Londres pour la sœur, en Allemagne pour le cadet. À travers ces différents personnages, j'ai aussi essayé d'exposer toutes les situations : Albert, l'ami



d'enfance africain de Zola, désespère de retourner au Congo, sa fiancée y vit mais devrait fuir, d'autres restent en France comme Zola par fascination pour les techniques de pointe, d'autres enfin pour l'argent. Mais tous gardent leurs racines présentes dans leur cœur. Plusieurs m'ont dit : « *Le Congo regorge de richesses, mais les députés sont payés 3 000 euros, les juges à la solde de l'État 1 500 euros. Nous, médecins, sommes payés de 250 à 300 euros. Si demain, on nous propose un poste à 800 euros, nous y retournons.* ». Ils ont une attitude ambiguë à l'égard de la France. Ils sont reconnaissants mais amers parfois, lorsqu'ils doivent faire la queue toute la nuit dans le froid pour renouveler leur carte de séjour.

Adopter le point de vue d'un médecin africain, qui devient un « Noir en Blanc », n'est-ce pas une façon de dénoncer, avec nuance, la fuite des cerveaux ?

Je suis très culpabilisé, en tant qu'Européen, par ce qui se passe en Afrique, un continent que je connais bien, et qui existe aussi ailleurs. On estime à près de 125 000 le nombre de membres du secteur sanitaire formés en Afrique et vivant hors de ses frontières. Près de la moitié des médecins sénégalais ont quitté leur pays. Au Cameroun, ils sont 40 % à s'exiler. C'est une fuite des cerveaux considérable pour ces pays. Certes, il existe des complexités locales. Mais du côté de l'Europe, nous piquons ces cerveaux pour combler les postes moins attirants dans les maisons de retraite et les centres d'addictologie, ou réparer les erreurs du passé. Et, comble de l'absurde, on envoie les organisations non gouvernementales dispenser des soins en Afrique ! Je pense qu'il faudrait plutôt établir des actions de coopérations hospitalières et aider les médecins dans leur pays. Sinon, ils partiront ailleurs. Mais mon roman n'est pas militant. Je n'ai pas cherché à délivrer un message mais à raconter les souffrances de ces médecins étrangers.

> PROPOS RECUEILLIS PAR COLINE GARRÉ

Noirs en blanc, de Denis Labayle, édition dialogues, 360 pages, 19,90 euros. Paru le 12 janvier 2012.

Itinéraire d'un enfant exilé

Zola Méké est un jeune Congolais que son village a choisi pour étudier à l'étranger et réaliser l'ambition du père : devenir médecin. Son parcours initiatique commence à Cuba comme pensionnaire d'un collège rigoriste où les travaux des champs l'éreintent. Il ne doit son salut qu'à un ingénieur français venu tenter l'aventure communiste. Ce père de substitution lui donnera l'envie de partir en France et le courage de concrétiser ses projets. Mais ce sera loin de ses amis africains, à Saint-Petersbourg, qu'il apprendra son métier, avant de se perfectionner dans les blocs chirurgicaux de France. Il y retrouvera l'ingénieur de son enfance, ses amis congolais et aura même la possibilité de rejoindre son amour d'adolescence. Doit-il revenir au pays ou pratiquer la chirurgie de pointe ? À travers une galerie de personnages émouvants, « **Noirs en blanc** » retrace l'histoire d'un médecin étranger en France, tissée d'épreuves douloureuses, d'injustices et de fraternité. Une fiction, qui reflète aussi les absurdités d'une époque, des révolutions politiques sanglantes aux attentats contre les Twin Towers, en passant par la canicule de 2003 et les questions d'immigration ou d'euthanasie.

Action rapide et durable chez le rat Un stéroïde de synthèse candidat dans la dépression

Les résultats encourageants obtenus par un dérivé de la prégénolone (MAP4343) testé dans un modèle murin de la dépression par deux chercheurs français font envisager une approche totalement nouvelle dans le traitement de cette maladie. Cette molécule a une action plus rapide et plus durable sur la dépression qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) de référence, mais aussi un effet anxiolytique.

Le MAP4343 (3β-Methoxy-pregnenolone), qui fait partie des neurostéroïdes découverts par Étienne-Émile Baulieu, exerce une activité modulatrice sur la dynamique des microtubules en se liant à la MAP2 (Microtubule Associated Protein) et en stimulant ainsi l'assemblage des α-tubulines, que contrôle cette protéine. L'intérêt soulevé par ce produit fait suite à la découverte du rôle potentiel des modifications de l'expression de la MAP2 de l'hippocampe, et du rapport des isoformes de l'α-tubuline, dans la pathogénie des dépressions. Le profil pharmacologique du MAP4343 objective une absence d'affinité (*in vitro*) pour les récepteurs de neurotransmetteurs. Pour évaluer l'action de cette molécule chez l'animal, les Français Massimiliano Bianchi et Étienne-Émile Baulieu (Mapreg SAS, Le Kremlin-Bicêtre) ont administré à des rats Sprague-Dawley adulte une injection sous-cutanée unique de MAP4343 à la dose de 4, 10 ou 15 mg/kg, qui a été comparée à l'administration de 10 mg/kg de fluoxétine (FLX, un ISRS de référence) ou d'un placebo. Dans l'épreuve de la nage forcée (FST), on observe une réduction de l'immobilité (un témoin d'action antidépressive) à 4 et 10 mg/kg, mais non à 15 mg/kg, par rapport au placebo et de manière semblable

à la FLX. Le MAP4343 accroît par ailleurs le comportement de nage, comme la FLX.

L'alpha-tubuline. Mais c'est dans un autre modèle expérimental de la dépression (Rat Isolation-Rearing Model) que des différences se font jour. La tâche de reconnaissance d'objet (NOR), qui explore l'effet sur la mémoire de reconnaissance, révèle la persistance (7 jours durant) de l'action du MAP4343, alors que l'effet de la FLX sur ce critère s'évanouit au fil du temps. Le test EPM (qui évalue l'anxiété des rats) indique que, alors que la FLX a des effets limités, le MAP4343 démontre une activité anxiolytique rapide et durable (en traitement subchronique de huit jours). Le MAP4343 réduit également, de façon rapide, l'immobilité (test FST) dans le groupe des rats isolés, ce qui n'est pas le cas avec la FLX.

Enfin, l'expression des isoformes de l'α-tubuline a été étudiée (en Western blot infra-rouge) au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex préfrontal (PFC). Le traitement des rats par le MAP4343 s'accompagne d'une récupération des isoformes de l'α-tubuline (dans le Rearing Model) au niveau des trois formations cérébrales, y compris en traitement subchronique. La FLX restaure les isoformes de l'α-tubuline dans l'hippocampe en phase aiguë du traitement, mais non en phase subchronique ; il en est de même au niveau du PFC. L'ISRS n'a en revanche aucun effet (en phase aiguë ou subchronique de traitement) sur la dynamique des microtubules au niveau de l'amygdale cérébrale.

La famille des neurostéroïdes. À ce stade de l'évaluation du MAP4343, ce produit de la famille des neurostéroïdes très prometteur ouvre la perspective d'une approche innovante du traitement des dépressions. Non seulement son activité



S. TOUBON/« LE QUOTIDIEN »

Perspective d'une approche innovante

antidépresseive semble être plus rapide que celle d'un ISRS de référence, mais son effet sur la récupération de la mémoire de reconnaissance est plus durable, sans compter une action anxiolytique supérieure. Ces résultats sont obtenus par une molécule au mécanisme d'action unique : une modulation de la dynamique des microtubules neuronaux. Il est intéressant de noter que le MAP4343 a un effet sur le comportement de nage (dans le test FST), soit une action sérotonergique-dépendante ; or on a récemment suggéré qu'il pouvait exister un lien entre la dynamique des microtubules et la neurotransmission sérotoninergique. Mais É.-É. Baulieu et M. Bianchi précisent aussi qu'ils vont « *très prochainement soumettre d'autres résultats, notamment sur les propriétés pharmacologiques précises (du MAP4343), mais aussi sur l'action de ce produit dans d'autres espèces animales* ».

> Dr BERNARD GOLFIER

Bianchi M et Baulieu EE. 3β-Methoxy-pregnenolone (MAP4343) as an innovative therapeutic approach for depressive disorders. Proc Natl Acad Sci USA (2012). Publié en ligne.

Gamma-sarcoglycanopathie Essai de thérapie génique concluant

Une équipe française a obtenu des résultats encourageants d'un essai français de thérapie génique de phase I menée chez 9 patients atteints d'une maladie neuromusculaire rare, la gamma-sarcoglycanopathie, à savoir une dystrophie musculaire des ceintures.

CET ESSAI, débuté en 2006 à l'initiative de Généthron, a été mené à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière au sein de l'institut de myologie et du service de médecine interne par les Prs Serge Herson et Olivier Benveniste.

L'objectif de ce travail était d'évaluer la tolérance à l'injection locale de doses croissantes d'un vecteur viral AAV portant le gène normal de la gamma-sarcoglycane (gamma-SGC), la réaction immunitaire locale et systémique, ainsi que la qualité du transfert de gène dans les muscles injectés, en termes d'efficacité, d'expression et de distribution. De décembre 2006 à décembre 2009, 9 malades non ambulatoires âgés de 16 à 38 ans, ont été inclus dans cet

essai. Trois doses de vecteurs viraux AAV1 transportant le gène normal ont été injectées dans un muscle de l'avant-bras. Un mois plus tard, la zone traitée a été biopsiée.

Les résultats sont encourageants :

- les injections ont été bien tolérées, sans effets indésirables physiques ou biologiques ;
- chez 5 patients, on a détecté la présence d'ARN du gène thérapeutique ;
- l'analyse histochimique du muscle ayant reçu l'injection montre l'expression de la protéine gamma-SGC chez les 3 patients qui ont reçu la dose la plus forte ; chez l'un de ces 3 patients, la protéine normale s'exprime en Western-Blot dans les fibres musculaires. Ce qui signifie que, grâce à la thérapie génique, la protéine manquante est donc à nouveau produite.

« *Les résultats de cet essai vont au-delà de nos espérances*, indique le Pr Herson, *outre le constat de l'absence de toxicité du traitement qui était l'objectif principal de cette étude, nous avons pu avancer sur d'autres aspects comme l'organisa-*

tion pratique d'un tel essai, l'immunologie et même la dose optimale pour traiter efficacement un ensemble de muscles. Ce résultat est d'autant plus intéressant qu'il signifie que nous avons établi la dose à partir de laquelle le traitement devient efficace. Or, là encore, c'est un fait rarissime pour un essai de phase I. »

Dr EMMANUEL DE VIEL

Brain du 11 janvier 2012.

Une dystrophie des ceintures

La gamma-sarcoglycanopathie est une dystrophie musculaire de type 2 [LGMD2C] qui se caractérise par une faiblesse musculaire progressive dans laquelle les muscles des ceintures humérale ou pelvienne sont principalement touchés. Une hypertrophie des mollets et une macroglossie sont fréquemment observées. Dans les formes les plus graves, les premiers signes apparaissent dès l'âge de 3 ou 5 ans et, dans les formes les plus modérées, ils surviennent entre 10 et 40 ans.