

Plutôt que de la quinine L'artésunate dans le paludisme grave

L'artésunate est supérieur à la quinine pour traiter les accès palustres graves chez les adultes et les enfants, selon une revue de la Cochrane Library. Cet antipaludéen serait en passe de devenir le traitement de choix des formes sévères de la maladie parasitaire.

LA QUININE remise au placard ? Alors que l'OMS s'est déjà prononcée en faveur de l'artésunate en première intention chez les adultes dans les accès palustres graves en 2006, une revue récente de la Cochrane Library confirme la supériorité de la molécule sur la quinine en étendant ces recommandations aux enfants. L'équipe du Dr David Sinclair a inclus aux données existantes celles d'un vaste essai mené chez des enfants africains, publié en 2010 dans « The Lancet ».

L'artésunate, ce dérivé d'herbes chinoises diminue la mortalité de 39 % chez les adultes et de 24 % chez les enfants par rapport à la quinine. Si davantage d'effets secondaires neurologiques sont rapportés dans la population pédiatrique traitée par artésunate, la plupart disparaissent 28 jours après le traitement. Aucune différence avec le groupe quinine n'a été observée au cours du suivi. « L'artésunate IV est le traitement de choix chez les adultes comme chez les enfants de l'accès palustre sévère n'importe où dans le monde », a déclaré Peter Olumese chargé du plan mondial contre le paludisme à l'OMS.

Dans sa revue de la littérature, l'équipe de médecine tropicale de Liverpool a sélectionné les essais randomisés contrôlés comparant l'artésunate IV, IM ou rectale à la quinine IV ou IM pour traiter un accès palustre sévère chez des adultes et des enfants dans l'incapacité de prendre des médicaments par voie orale. Les 8 essais sélectionnés ont inclus 1664 adultes et 5765 enfants. Six avaient eu lieu en Asie, dont 4 au Vietnam, 1 en Thaïlande et un autre multicentrique (Bangladesh, Myanmar, Inde, Indonésie). Pour les deux menés en Afrique, l'un avait lieu au Soudan et le second dans 9 pays d'Afrique centrale et de l'Ouest.

Par rapport à la quinine, l'artésunate permet de sauver 94 vies supplémentaires pour 1 000 adultes traités et 26 pour 1 000 enfants traités. Le nombre de décès passe ainsi de 241 à 147 pour 1 000 adultes, et de 108 à 83 pour 1 000 enfants. L'efficacité de l'artésunate tient à la rapidité d'obtention du pic sanguin, mais aussi à une activité sur les formes jeunes parasitaires. Un accès palustre sévère est défini comme tel par une défaillance d'organe, la forme cérébrale étant la plus redoutée puisque la mortalité peut aller jusqu'à 20 %, même avec un traitement adapté.

> Dr IRÈNE DROGOU

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, CD005967.
DOI:10.1002/14651858.CD005967.pub3

Un dextranomère dans de l'acide hyaluronique stabilisé L'injection d'un produit « volumateur » contre l'incontinence fécale

Une étude publiée dans le « Lancet » montre que l'injection dans le canal anal d'un agent volumateur (dextranomère dans de l'acide hyaluronique stabilisé, NASHA Dx) réduit de 50 % ou plus les épisodes d'incontinence fécale chez plus de la moitié des patients.

LA PERTE de la capacité à différer une défécation jusqu'à un moment socialement acceptable est l'un des nombreux symptômes de l'incontinence fécale ; les autres symptômes sont l'émission involontaire de gaz, la perte de petites quantités de selles liquides, la perte de selles solides, voire celle de tout le bol fécal.

La prévalence de l'incontinence fécale est la même chez l'homme et chez la femme, allant de 2,6 % chez les sujets de 20 à 30 ans à 15,3 % chez les plus de 70 ans. La cause de l'incontinence fécale est multifactorielle et pas totalement comprise. On distingue deux types d'incontinence clinique : passive et d'urgence. L'incontinence passive (par exemple, émissions sans s'en rendre compte) est liée à une faible pression anale de repos avec déficit sphinctérien interne. L'incontinence d'urgence (par exemple, incapacité à différer une urgence à déféquer) est souvent attribuée à une insuffisance du tonus et de l'activité du sphincter externe.

Un traitement initial en général conservateur. Le traitement dépend de la cause présumée et de la sévérité du problème. Chez les patients qui ont un sphincter intact, le traitement initial est en règle générale conservateur, avec modifications diététiques, médicaments provoquant une constipation et rééducation sphinctérienne. Quand ces traitements ne donnent pas de résultats satisfaisants, on envisage une solution chirurgicale, incluant la réparation sphinctérienne antérieure ou postérieure, la stimulation nerveuse sacrée ou le remplacement sphinctérien (sphincter artificiel, graciloplastie stimulée). Mais tous ces traitements ont leur revers : perte d'efficacité avec le temps, haute morbidité... En cas d'échec du traitement, la seule alternative est la colostomie.

Une option, décrite pour la première fois en 1993, est l'injection d'un biomatériau destiné à « augmenter » le sphincter anal, améliorant ainsi la continence fécale. Cette augmentation consiste à accroître le volume tissulaire à la partie proximale interne du complexe sphinctérien cylindrique. Différentes substances ont été évaluées, avec des résultats différents. Depuis des années, le NASHA Dx (dextranomère dans de l'acide hyaluronique stabilisé) a été utilisé comme agent volumateur dans des procédures urologiques avec de bons résultats et peu d'effets secondaires. Lors d'une étude pilote dans l'incontinence fécale, le nombre d'épisodes d'incontinence par semaine a diminué de 22 à 10 au bout d'un an, sans effet secondaire sérieux.

Cela, dit, aucune étude randomisée n'a encore été effectuée. C'est dire l'intérêt d'une étude publiée dans le « Lancet », destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité d'injections de NASHA Dx dans la sous-muqueuse du sphincter anal chez les patients présentant une incontinence fécale. Ce nouveau travail, international, multicentrique, randomisé, en double aveugle contrôlé par une injection fantôme, a été conduit dans 8 centres américains et 5 centres européens.

Les patients, âgés de 18 à 75 ans, présentaient un score d'incontinence CCFIS de 10 ou plus, avaient eu au moins 4 épisodes d'incontinence dans les deux semaines précédentes, présentaient des symptômes depuis au moins 12 mois, n'avaient pas répondu au traitement conservateur. Les patients qui ne présentaient qu'une incontinence pour les gaz étaient exclus. Les femmes en âge de procréer devaient suivre une contraception efficace.

Sous anuscopie dans chaque quadrant de la sous-muqueuse. Les injections de NASHA Dx étaient réalisées en externe après un lavement : 1 ml de NASHA Dx était injecté sous anuscopie dans chaque quadrant de la sous-muqueuse, 5 m au-dessus de la ligne dentée. Au bout d'un mois, tous les patients présentant encore un score CCFIS à 10 ou plus se voyaient proposer une deuxième procédure.

Au total, 206 patients ont été inclus ; 136 ont reçu le NASHA Dx et 70 l'injection fantôme. Parmi les 136 patients du groupe NASHA Dx, 70 (52 %) ont présenté une réduction de 50 % ou plus du nombre d'épisodes d'incontinence, comparés à 22 des 70 patients (31 %) qui ont reçu l'injection fantôme. Ont été enregistrés 128 effets adverses, dont 2 graves (1 abcès rectal et 1 abcès prostatique).

« L'injection anale de NASHA Dx

est un traitement efficace de l'incontinence fécale. Un affinement des critères de sélection des patients, une optimisation des doses, la définition du site idéal d'injection et les résultats à long terme pourraient accroître l'acceptation de ce traitement mini-invasif », concluent les auteurs.

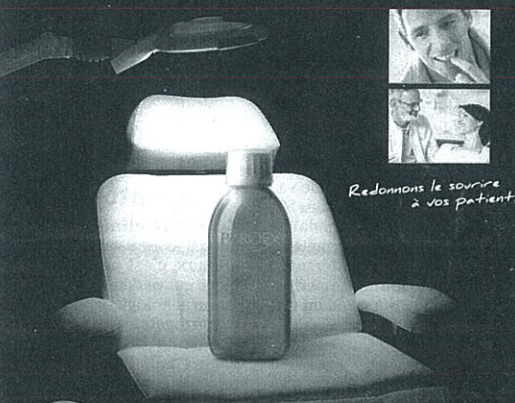
> Dr EMMANUEL DE VIEL

Wilhelm Graf et coll. Lancet du 19 mars 2011, pp. 998-1003.

Traitement d'appoint
des infections buccales
et des soins
post-opératoires
en stomatologie.

PAROEX
0,12%

UNIQUE SOLUTION POUR BAIN DE BOUCHE
SANS ALCOOL*



Redonnons le sourire
à vos patients



DIGLUCONATÉ DE CHLORHEXIDINE À 0,12%
PRÊT À L'EMPLOI

* parmi les médicaments de la même classe pharmacothérapeutique comparables.

PAROEX 0,12 POUR CENT, solution pour bain de bouche. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Digluconate de chlorhexidine à 20% (m/v) : 0,6360g (quantité correspondant à digluconate de chlorhexidine : 0,12g pour 100 ml de solution pour bain de bouche. Excipients : glycérine, acidesulfonate potassique, huile de ricin polyoxyéthylène, propylène glycol, azoxurine, eau purifiée. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution pour bain de bouche. **DONNÉES CLINIQUES** : Indications thérapeutiques : traitement d'appoint des infections buccales et des soins post-opératoires en stomatologie. **Posologie et mode d'administration** : RESERVE A L'ADULTE ET A L'ENFANT DE PLUS DE 6 ANS. Utilisation locale en bain de bouche. NE PAS AVALER. Se brosser les dents avant chaque utilisation et rincer soigneusement la bouche à l'eau avant d'utiliser Paroex. Cette solution doit être utilisée pure, non diluée. Pour chaque bain de bouche, utiliser le contenu d'un demi-godet (12ml) ; si la présentation ne contient pas de godet, utiliser une cuillère à soupe soit environ 15 ml. Le nombre de bains de bouche est de 1 à 3 par jour, d'une minute environ chacun (après le repas et de préférence, après le brossage des dents). **Contre-indications** : Hypersensibilité à la chlorhexidine ou à un autre constituant de la solution. **Mises en garde et précautions d'emploi** : Mises en garde : L'indication ne justifie pas un traitement prolongé, d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale, avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique (candidose). En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir doit être réévaluée et une antibiothérapie par voie générale envisagée. Interrompre le traitement en cas de gonflement des parotides. **Précautions d'emploi** : Ne pas mettre le produit au contact des yeux ou du nez. Ne pas introduire le produit dans le conduit auditif. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : L'utilisation simultanée ou successive d'autres antiseptiques est à éviter compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation). **Effets indésirables** : Coloration brune de la langue et des dents, réversible à l'arrêt du traitement (particulièrement chez les consommateurs de thé et de café). Risque de sensibilisation à l'un des constituants de la solution (parotidite, irritation cutanée-muqueuse, réaction allergique cutanée voire générale, gonflement des glandes salivaires), nécessitant l'arrêt du traitement. Occasionnellement, dysgueuse ou sensation de brûlure de la langue en début de traitement. Occasionnellement désquamation de la muqueuse buccale. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : STOMATOLOGIE / TRAITEMENT LOCAL A VISEE ANTISEPTIQUE (A : appareil digestif et métabolisme). **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **Durée de conservation** : Avant ouverture du flacon : 3 ans - Après ouverture du flacon : 30 jours. **Nature et contenu du emballage extérieur** : 50 ml, 100 ml, 500 ml et 5000 ml en flacons (polyéthylène téréphthalate d'éthylène) avec bouchon VISTOP (polypropylène) et capot (PE). 300 ml en flacon (polyéthylène téréphthalate d'éthylène) avec bouchon VISTOP (polypropylène) et capot (PE). **AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : AMM n° 344 640-0 : flacon de 50 ml AMM n° 364 343-1 : flacon de 100 ml (Agree Collectivités). AMM n° 344 641-7 : flacon de 300 ml avec godet doseur (Remboursement Sécurité Sociale à 15% - Après Collectivités - Prix : 3,99 € - C.T.J. : 0,16 à 0,60 €). AMM n° 344 642-3 : flacon de 500 ml AMM n° 356 355-4 : flacon de 5000 ml **TITULAIRE DE L'AMM** : SUNSTAR France - 16, rue Baudin - 92300 Levallois-Perret. **EXPLOITANT DE L'AMM** : C.S.P. - 76, avenue du Midi - 63300 Courmoult d'Auvergne. **DATE DE REVISION DE L'AMM** : Août 2009.

SUNSTAR France

Une protéine des cellules bêta La gâchette de l'insulinosécrétion

LE DÉCLENCHEUR de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques a peut-être été mis au jour par une équipe américaine. Le travail a été réalisé chez la souris. Mehboob Hussain et coll. (Baltimore, Maryland), en cherchant quelle molécule pouvait servir de starter à la libération d'insuline, se sont tournés vers une protéine des cellules nerveuses servant à la libération de médiateurs, SNAPin. Elle existe aussi dans les cellules bêta. Pour en tester la fonction, ils ont créé des souris génétiquement modifiées afin de l'exprimer en permanence au niveau pancréatique. Les organes ont été extraits puis mis au contact de glucose, *in vitro*, pendant 24 heures. À ce terme, ils ont constaté une libération d'insuline trois fois supérieure à celle de pancréas normaux, sans modification anatomique des organes. L'expérience a été réalisée avec des pan-

crées de souris dépourvus de SNAPin. L'insulinosécrétion a été réduite de 80 %.

Preuve était faite que le starter de la libération d'insuline est SNAPin. Il semble qu'une réserve d'insuline, jusqu'alors inconnue, existe dans les cellules bêta.

Chez l'humain, ajoutent les chercheurs, il existe deux libérations d'insuline successives. La première immédiate après ingestion de glucose, est primordiale dans le contrôle glycémique ; la seconde plus progressive commence vers la 15^e minute. Au cours du diabète de type 2, le premier flash insulínique n'existe plus. Une voie de recherche s'ouvre chez l'humain. D'autant que des essais sur de cellules bêta normales de souris montrent que SNAPin crée la libération d'insuline.

> Dr G.B.

Cell Metabolism, 15 mars 2011.

Antioxydants

Les noix à l'honneur

Les noix sont les fruits oléagineux au top pour ce qui est leur teneur en antioxydants, et de leur profit potentiel en matière de santé cardiovasculaire.

Elles ont fait l'objet d'une présentation au 241^e Congrès de l'American Chemical Society. Joe Vinson et coll, ont fait une analyse biochimique des noix, ce qui leur a montré qu'elles contiennent deux fois plus d'antioxydants que les autres fruits oléagineux.

Ils rappellent aussi l'intérêt général des fruits secs de cette catégorie, *« qui contiennent des protéines de qualité, des vitamines, des minéraux, des fibres, des acides gras polyinsaturés et mono-insaturés, tout en étant dépourvus de gluten. »*

Les auteurs ont analysé et comparé neuf fruits oléagineux : noix, amandes, noisettes, cacahuètes, pistaches, noix de Cajou, de macademia, du Brésil et de Pécan. Les noix reportent la palme pour leur teneur en antioxydants. Et en plus, **ces antioxydants se montrent particulièrement efficaces : entre 2 et 15 fois plus puissants que la vitamine E.** Le tout est de consommer la noix crue ou fraîche, car la faire griller retire des qualités aux antioxydants.

« Des années de recherche de scientifiques à travers le monde ont lié la consommation de faibles quantités de noix ou d'autres oléagineux avec un risque réduit de maladie cardiaque, de certains types de cancer, de calcul biliaire, de diabète de type 2. »

Selon ces scientifiques, **il faut manger 7 noix par jour** pour obtenir un bénéfice optimal.

Dr BÉ.V.

Le Quotidien du Médecin **du 11/04/2011**

Les myrtilles inhibent le développement des adipocytes

Au Congrès de Biologie expérimentale (États-Unis), la myrtille est mise à l'honneur. Ce petit fruit pourvoyeur de polyphénols antioxydants a le pouvoir d'inhiber l'adipogenèse *in vitro*. Au cours de ce congrès, on a aussi parlé du thé vert et de la voix féminine au cours du cycle.

Les effets bénéfiques des myrtilles, si l'on en croit les nombreuses études réalisées sur ces fruits, couvrent un large domaine, allant du vieillissement au syndrome métabolique.

Des chercheurs se sont intéressés à leur effet sur l'obésité. On savait que les polyphénols végétaux peuvent combattre l'adipogenèse et induire une lipolyse. Shiwami Moghe (Denton, Texas) a montré au niveau moléculaire que les polyphénols des myrtilles sont capables d'une action sur la différenciation de l'adipocyte, processus qui permet à cette cellule de se spécialiser dans la synthèse et le stockage des graisses. L'étude a été réalisée sur du tissu de souris en culture. L'effet d'inhibition de la différenciation des adipocytes est dose-dépendant. **La dose la plus forte de myrtilles provoque une réduction de 73 % des lipides et la dose la plus basse une réduction de 27 %.** Un résultat qu'il va falloir maintenant mettre à l'épreuve chez l'humain.

Thé vert et taï chi

Un bon moyen de conserver une santé osseuse après la ménopause serait de boire du thé vert et de pratiquer le taï chi. Le Dr Leslie Shen (Taïwan), qui étudie depuis deux décennies le mode de vie oriental, a recherché chez des femmes ménopausées le potentiel du thé vert associé au taï chi, décrit comme une activité de maintien de la forme en aérobique d'intensité modérée. L'étude, menée en double aveugle contre placebo chez 171 femmes de 57 ans en moyenne, une population décrite comme pré-ostéoporotique, montre que de 4 à 6 tasses de thé vert par jour améliorent les paramètres osseux marquant le début de l'ostéoporose, comme la déstructuration de la microarchitecture osseuse.

Là encore, ce sont les polyphénols contenus dans le thé auxquels l'effet est imputé, en raison de leur activité antioxydante. Un effet similaire est aussi trouvé pour ce qui concerne la force musculaire.

Voix de femme

La voix féminine ne se modifie pas au cours du cycle menstruel, contrairement à ce que certains auteurs avaient suggéré. Il n'y a pas par exemple de tonalité plus aiguë lorsque l'ovulation approche. Cela est montré sur 175 échantillons de la voix de 35 femmes à différentes étapes du cycle menstruel par analyse acoustique numérisée : les modifications hormonales n'influent pas sur les paramètres de la voix, pas plus que l'usage de la pilule (Neal Latman et coll., Texas).

› Dr BÉATRICE VUAILLE

Congrès Experimental Biology (American Society for Nutrition), Washington.

Le Quotidien du Médecin du 12/04/2011

Une nouvelle voie dans les TFI

La menthe soulage la colopathie

Le Quotidien du Médecin 26/04/2011

Un traitement reconnu en naturopathie - DR

DES AUSTRALIENS ont trouvé une explication aux prescriptions de menthe dans les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) données par les naturopathes depuis des temps immémoriaux. Ils publient dans le journal «Pain» que la menthe (peppermint, pour menthe poivrée) active une chaîne de réactions antidouleur au niveau du côlon, apaisant la douleur inflammatoire de l'intestin.

Le Dr Stuart Brierly (du laboratoire Universitaire Nerve-gut research à Adelaide) explique que la menthe agit via un canal ionique nommé TRPM8 (melastatin subtype 8) pour réduire les douleurs transmises par les fibres sensibles « *et en particulier celles activées par la moutarde et le piment* », notent les auteurs. « *C'est peut-être le premier pas pour trouver un nouveau type de traitement clinique contre les TFI.* »

Le canal ionique TRPM8 est activé par les températures fraîches et les agents rafraîchissants, tels que le menthol et l'iciline (un agoniste synthétique). Les auteurs ont déterminé le rôle moléculaire de TRPM8 dans les voies sensorielles coloniques.

Les TFI représentent une entité de troubles complexes. Chez certaines personnes les symptômes sont déclenchés par la consommation d'aliments gras et d'aliments épicés, de café et d'alcool. Chez d'autres, les troubles ont commencé au décours d'une gastro-entérite. Il existe un lien entre les TFI et un antécédent de gastroentérite, susceptible de laisser les fibres nerveuses en état d'activation, modifiant les circuits de la sensibilité et résultant en des douleurs continues, expliquent les auteurs.

› Dr BÉATRICE VUAILLE

Pain, en ligne le 19 avril 2011.

Vers un rétablissement de la profession d'herboriste ?

13/07/2011 | Santé publique, Profession

Le groupe socialiste du Sénat a déposé une proposition de loi visant à créer un diplôme d'herboriste et à organiser la profession.

Restaurer le diplôme d'herboriste, c'est ce que souhaite le groupe socialiste du Sénat qui a déposé une proposition de loi en vue de rétablir ce **diplôme, supprimé en 1941**. Aujourd'hui, **148 plantes peuvent être vendues hors du monopole des pharmaciens**. « Il y a tout un segment de la profession autour des plantes qui n'est pas encadré par la législation, souligne Jean-Luc Fichet, sénateur du Finistère. Il y a des charlatans qui commercialisent des plantes sans informations complètes. C'est grave et dangereux. »

L'un des objectifs de cette proposition de loi est d'apporter une meilleure protection du consommateur.

« Parmi ces 148 plantes, certaines ne sont pas anodines et doivent être encadrées », explique le Dr Laurent Chevallier, botaniste et praticien attaché au CHU de Montpellier. « L'herboriste aura un regard sur la ressource, la récolte, le conditionnement, sur les conseils et la commercialisation », reprend Jean-Luc Fichet.

Le sénateur a ajouté qu'il était favorable à ce que **la commercialisation des 148 plantes passe par la validation des herboristes**. A côté des pharmaciens, ils auraient donc le monopole de leur vente. « **On ne retire rien aux compétences du pharmacien, ajoute-t-il. Ce diplôme doit venir enrichir l'existant et créer de la plus-value.** »

La première étape est la validation de la profession. « Une fois validée, on met en route la manière dont sera prodigué l'enseignement », continue-t-il. **La formation devrait durer deux ou trois ans**. « Nous espérons **un vote définitif début 2012** », précise Jean-Luc Fichet.

Cécile RABEUX

Comment la Chinoise Tu Youyou a identifié l'artémisine

En 1981, à l'occasion d'une réunion scientifique de l'ONU, la Chinoise Tu Youyou annonce avoir réussi à identifier l'artémisine dans une herbe chinoise au terme d'un travail de fourmi commencé en 1967. Cette découverte lui vaut, trente ans plus tard, de recevoir à 81 ans le prix Lasker (voir « le Quotidien » du 23 septembre), souvent considéré comme l'antichambre du prix Nobel.

LE TRAVAIL de Tu Youyou commence en 1967, pendant la révolution culturelle chinoise, quand le gouvernement chinois lance un projet militaire secret : trouver des médicaments contre le paludisme. Le projet est confié à Tu Youyou. Mais qui est-elle ?

Diplômée de la Medical University School of Pharmacy de Pékin en 1955, Tu Youyou se lance dans la recherche sur les herbes chinoises à l'Académie chinoise des sciences médicales chinoises. C'est le gouvernement qui lui confie la tête du fameux projet destiné à trouver des traitements contre le paludisme résistant à la chloroquine, projet appelé « 523 » car lancé officiellement le 5e mois de l'année, exactement le 23 mai (May 23, donc 523) 1967. Sont inclus dans ce travail des chercheurs en phytochimie et en pharmacologie. Dans un premier temps, sont étudiées plus de 2000 préparations d'herbes chinoises. En 1971, 380 extraits sont obtenus à partir de 200 herbes. Ces extraits sont alors testés contre le parasite chez la souris. Un de ces extraits, obtenu à partir de l'herbe qinghao, *Artemisia annua* L. (sweet wormwood) inhibe de façon notable la croissance du parasite. Pourtant, les résultats ne sont pas reproductibles.

Tu Youyou se penche alors sur la littérature, y compris un ouvrage sur les prescriptions urgentes écrit par un médecin chinois du IIIe siècle, Ge Hong. Le livre contient une référence à qinghao : « Jeter une poignée de qinghao dans deux litres d'eau, recueillir le jus et le boire en entier ». Youyou se dit alors que, probablement, dans les travaux de son équipe, la chaleur a pu détruire les composés actifs du qinghao.

Après avoir obtenu un extrait neutre et non toxique, Tu Youyou et deux membres de son équipe se portent volontaires pour ingurgiter l'extrait avant de commencer des essais contre le paludisme chez des patients.

En première intention.

Plusieurs études sont par la suite publiées en chinois ; le premier article en anglais rapportant l'efficacité de l'artémisine apparaît en 1979, mais les auteurs sont anonymes, selon les coutumes chinoises de l'époque. Pourtant, Tu Youyou présente ses travaux à une réunion scientifique des Nations Unies à Pékin en 1981. L'artémisine continue à susciter l'intérêt pendant toutes les années 1980. Si bien que, actuellement, l'OMS la recommande en association en traitement de première ligne du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué.

Se disant extrêmement honorée par cette récompense, Tu Youyou la considère comme la reconnaissance internationale de la valeur de la médecine traditionnelle chinoise pour la découverte de nouveaux médicaments.

Ce prix Lasker permettra aux jeunes générations de Chinois de découvrir les travaux de Tu Youyou, estime Tim Shi, directeur de « GlobalMD », un réseau de professionnels de médecine et de santé publique. Certes, un documentaire sur le travail de Tu Youyou a été diffusé par la télévision chinoise en début d'année, mais en dehors des communautés médicales et scientifiques, peu de Chinois connaissent cette chercheuse. « Vous ne voyez son nom ni dans les livres médicaux ni ailleurs », indique Tim Shi.

› Dr EMMANUEL DE VIEL

Shamila Devi. *The Lancet*, 24 septembre 2011, p. 1129 (rubrique Worl Report).

Les vertus du gingembre contre le cancer du côlon

Des chercheurs se sont intéressés au gingembre et trouvent des vertus insoupçonnées à ce condiment. *In vitro*, le gingembre exerce une activité anti-inflammatoire, sous la forme d'une régulation négative des produits issus des enzymes COX. Ce que confirment *in vivo* les expériences chez des modèles de rats, provoquant une réduction en taille et en nombre d'adénomes coliques. Ensuite, chez des humains volontaires, on a montré que la prise de 2 g/j de gingembre, comparativement avec un placebo, réduit des variables témoins de l'inflammation : PGE2, eicosanoïdes au niveau de la muqueuse colique. Pour les auteurs, le gingembre n'est pas à négliger pour réduire un risque de cancer du côlon.

› Dr BÉ.V.

Suzanne Zick et coll., *Cancer Prevention Research*, 11 octobre 2011.

du 18/10/2011

Par A.T

Le 06-12-2011

UN POLYPHENOL DU THE VERT CONTRE LE VIRUS DE L'HEPATITE C

Source : Ciesek S et coll. *The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, inhibits hepatitis C virus entry*. *Hepatology*. 2011 ; 54 ; 1947-1955

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24610/abstract>

Sans doute ne connaissez-vous l'épigallocatechine-3-gallate ou EGCG ! Il s'agit d'un polyphénol retrouvé en quantité très significative dans le thé vert et doté de propriétés anti-oxydantes bien plus importantes que les vitamines C ou E

.Des auteurs tout à fait sérieux, travaillant dans le service hospitalo-universitaire d'hépatogastroentérologie à Hanovre (Allemagne) publient dans l'une des revues de référence des hépatologues, *Hepatology*, une étude montrant que l'EGCG serait un puissant inhibiteur de l'entrée du virus de l'hépatite C (VHC) dans les hépatocytes.

A vrai dire, ce n'est pas la première fois qu'une étude scientifique rigoureuse met en exergue les vertus thérapeutiques, antivirales ou anticancéreuses des catéchines du thé vert, qu'il s'agisse de l'EGCG ou de ses dérivés que sont l'épigallocatechine, l'épicatéchine gallate ou l'épicatéchine.

Ciesek et coll. ont notamment travaillé sur la problématique de la réinfection par le VHC après greffe hépatique, elle-même imposée par une complication (cirrhose ou carcinome hépatocellulaire) d'une hépatite chronique C. En testant ces catéchines, ils ont pu montrer que l'EGCG bloquait le processus d'adhésion du VHC à la membrane de l'hépatocyte, empêchant donc la pénétration du VHC. Cette action était indépendante du génotype du VHC. Selon les auteurs, l'EGCG pourrait être une arme préventive contre le VHC, notamment après transplantation hépatique, dans le but de prévenir l'infection du greffon.

Le pycnogénol évalué chez des femmes ménopausées

LES ATOUTS D'UN EXTRAIT D'ECORCE DU PIN MARITIME POUR LA PEAU

Avec l'âge, la peau accuse les signes de vieillissement liés à la dégradation progressive de l'élastine et du collagène. Une étude chez 20 femmes ménopausées apporte une preuve moléculaire du bénéfice cutané d'une supplémentation en pycnogénol, un extrait d'écorce du pin maritime contenant des oligo-proanthocyanidines antioxydantes. La supplémentation a amélioré l'élasticité (de 25 %) et l'hydratation (de 8 %) de la peau, en association avec une augmentation de l'expression du gène impliqué dans la synthèse d'acide hyaluronique.

« ON IGNORE actuellement si les suppléments nutritionnels qui sont proposés pour lutter contre le vieillissement de la peau peuvent, en fait, exercer des effets bénéfiques sur la peau humaine au niveau moléculaire », déclarent Marini et coll. dans leur étude publiée dans « Skin Pharmacology and Physiology ».

Ces chercheurs ont donc examiné cette question chez des femmes, en choisissant le pycnogénol.

Un Bordelais, en 1948.

Le pycnogénol est un extrait d'écorce du pin maritime français, dont le principe actif repose sur des oligo-proanthocyanidines (OPC). Il fut développé en 1948 par le Pr Jack Masquelier (Université de Bordeaux) lorsqu'il découvrit en 1948 les puissantes propriétés antioxydantes des OPC. Il développa également une méthode pour extraire les OPC des pépins de raisins.

Le pycnogénol contient des procyanidines (sous-unités des catéchines et épicatechines), des acides phénoliques et des dérivés des acides benzoïque et cinnamique. Il augmente la synthèse des enzymes antioxydantes et agit comme un piègeur de radicaux libres.

L'étude, dirigée par le Dr Jean Krutmann (Institut de Recherche de Leibniz, Dusseldorf, Allemagne) a évalué le Pycnogenol®, fabriqué et fourni pour les besoins de l'étude par la compagnie Horphag Research (Genève, Suisse), qui a sponsorisé ce travail.

Dans cette étude, 20 femmes ménopausées (âgées de 55 à 68 ans), non fumeuses et en bonne santé, ont pris chaque jour 75 mg de Pycnogénol® (3 comprimés à 25 mg) pendant trois mois.

L'état de la peau a été évalué avant, pendant et après trois mois de supplémentation par méthodes biophysiques (cornéométrie pour l'hydratation, cutométrie pour l'élasticité, visioscan pour les rides et la douceur, et échographie); de plus, des biopsies cutanées ont été effectuées avant et après trois mois de supplémentation afin d'analyser (PCR) l'expression des gènes liés à l'équilibre de la matrice extracellulaire.

L'étude montre que la supplémentation en Pycnogénol® améliore l'élasticité cutanée de 25 %, et l'hydratation cutanée de 8 % (avec une augmentation de l'hydratation de 21 % chez les femmes dont la peau était sèche initialement). Elle réduit les rides cutanées de 3 % et augmente la douceur de peau de 6 %.

Ces améliorations sont accompagnées d'une augmentation de l'expression de l'enzyme impliquée dans la synthèse de novo d'acide hyaluronique (expression de la synthase-1 de l'acide hyaluronique accrue de 44 %), et d'une augmentation non significative de l'expression des enzymes impliquées dans la synthèse du collagène (de 41 % pour la COL1A1, de 29 % pour la COL1A2).

La production d'acide hyaluronique.

« À ce jour, le Pycnogenol® est le seul supplément naturel connu pour stimuler la production d'acide hyaluronique dans la peau humaine », souligne le Dr Jean Krutmann dans un communiqué diffusé par Horphag aux États-Unis (Hoboken, NJ).

L'étude est limitée par l'absence d'un groupe placebo, « un choix pour des raisons éthiques afin de limiter le nombre de biopsies », précisent les auteurs.

Au total, l'étude indique que la supplémentation en pycnogénol améliore l'hydratation et l'élasticité de la peau, en stimulant la synthèse *de novo* de l'acide hyaluronique et peut-être celle du collagène.

Cette dernière observation concernant le collagène « devrait encourager des études supplémentaires pour évaluer de plus près le potentiel de la supplémentation en pycnogénol pour lutter contre le vieillissement de la peau », concluent les auteurs.

› Dr VÉRONIQUE NGUYEN

Marini et coll., *Skin Pharmacology and Physiology*, 25 janvier 2012.

Le Quotidien du Médecin du 31/01/2012

Plante utilisée en médecine ayurvédique

LE GINGSENG INDIEN A L'ASSAUT DE L'ALZHEIMER

Des chercheurs indiens ont découvert que des extraits de *Withania somnifera* (WS), une plante traditionnelle utilisée en médecine ayurvédique et mieux connue sous le nom de ginseng indien, présente une action originale contre l'accumulation cérébrale du peptide bêta-amyloïde (A β), responsable de la maladie d'Alzheimer (MA). Chez des modèles murins de la maladie humaine, cette molécule facilite l'élimination du peptide toxique au travers d'une élévation de la production hépatique d'une protéine apparentée aux récepteurs des LDL. Cette action a une traduction clinique, et s'accompagne d'une réduction des plaques amyloïdes.

L'INFLUX ET L'EFFLUX du peptide A β cérébral au travers de la barrière hémato-encéphalique sont régulés, respectivement, par le récepteur RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products) et la protéine apparentée aux récepteurs des LDL (LRP). Il est logique de penser que la sortie du peptide toxique et sa séquestration au niveau des LRP solubles (sLRP) de la circulation pourrait réduire la symptomatologie de la MA. L'équipe de Vijayalakshimi Ravindranath a exploré l'action d'extraits de WS, une plante aux propriétés nootropiques (stimulant la cognition), sur le transport du peptide A β .

Une première série d'expériences avec des souris APPSwind (un modèle murin de la MA) montre que le traitement des animaux pendant trente jours par des extraits de WS induit une abolition des troubles comportementaux (épreuve du labyrinthe de Morris), mais aussi une disparition des plaques amyloïdes au niveau du cortex et de l'hippocampe de souris APP/PS1 (un modèle transgénique de MA). Les concentrations en peptide A β 42 sont réduites de 77 % au niveau cortical et de 78 % dans l'hippocampe. Cet effet n'est pas en relation avec une répression de la protéine précurseur amyloïde (APP), dont le clivage est responsable de la production des peptides à l'origine de la plaque amyloïde.

Les Indiens notent, en revanche, une élévation du rapport A β 42/40 dans le sang entre 7 et 14 jours de traitement, ce qui suggère l'élimination du peptide pathologique du cerveau et son passage dans la circulation. Or ce sont les LRP qui régulent la sortie du peptide amyloïde. Qu'observent les chercheurs ? Une augmentation de l'expression de l'ARNm (ARN messenger) des LRP hépatiques de 57 %, et des sLRP plasmatiques de 46 % au bout de sept jours de traitement par les extraits de WS, cette élévation s'accroissant (de 239 % et 274 %, respectivement) jusqu'à J30.

En outre, la régulation négative sélective des LRP hépatiques, mais non celle de la néprilysine (NEP, protéase dégradant le peptide A β) hépatique, chez les souris APP/PS1, s'oppose aux effets thérapeutiques des extraits de WS. Ce qui indique que la NEP hépatique n'est pas impliquée dans l'élimination du peptide A β cérébral.

Élimination du peptide A β , régression des symptômes.

Ces travaux très excitants mettent donc en évidence un effet thérapeutique d'extraits du « ginseng indien » (75 % de withanolides, 25 % de withanosides) sur la plaque amyloïde à l'origine de la maladie d'Alzheimer. L'élimination du peptide A β cérébral, au travers de sa séquestration, dans le plasma, par la protéine apparentée aux récepteurs des LDL, se traduit par une régression des symptômes de la maladie d'Alzheimer chez les souris âgées. Ces effets thérapeutiques, observés dans deux modèles murins distincts de la MA, doivent cependant être confirmés dans un modèle à angiopathie amyloïde cérébrale étendue pour être pleinement convaincants. La découverte d'une action de *Withania somnifera* sur la LRP hépatique est, selon les chercheurs, particulièrement intéressante compte tenu du rôle clef de cette protéine de surface dans l'élimination rapide du peptide toxique et sa dégradation ultérieure par les protéases hépatiques. Avant d'envisager toute évaluation thérapeutique chez l'homme, il conviendra d'identifier précisément les composants actifs dans les extraits de WS afin d'employer des doses adaptées.

› Dr BERNARD GOLFIER

V Ravindranath et coll. Proc Natl Acad Sci USA (2012) Publié en ligne

Une piste dans la SEP, la sclérodermie et le PR

Les racines moléculaires de plantes chinoises

Depuis 2000 ans, la médecine traditionnelle chinoise traite le paludisme en utilisant l'extrait d'une plante aux fleurs bleues, le *Dichroa febrifuga* (ou Chang Shan), dont le principe actif est la fébrifugine. Plus récemment, l'halofuginone, un dérivé synthétique de la fébrifugine, a reçu beaucoup d'attention pour son potentiel thérapeutique dans le cancer, la fibrose et des maladies auto-immunes inflammatoires. Des chercheurs ont maintenant découvert que le mécanisme d'action de l'halofuginone et de la fébrifugine repose sur leur inhibition de l'activité prolyl-ARNt synthétase, ce qui active la voie de réponse aux acides aminés (AAR), connue pour ses effets protecteurs anti-inflammatoires.

« CETTE ÉTUDE est un formidable exemple de la manière dont l'élucidation du mécanisme moléculaire d'une phytothérapie traditionnelle peut conduire à la fois à de nouveaux éclairages sur la régulation physiologique et à de nouvelles approches pour le traitement des maladies », souligne dans un communiqué le Dr Tracy Keller (Harvard School of Dental Medicine, Boston), première signataire de l'étude.

« L'halofuginone prévient la réponse auto-immune sans affaiblir l'immunité globale. Ce composé pourrait inspirer de nouvelles approches thérapeutiques à une variété de maladies auto-immunes », ajoute le Pr Malcolm Whitman (Harvard School of Dental Medicine, Boston) qui a dirigé ce travail.

Les Th17, de « mauvais acteurs ».

Durant les deux mille ans d'utilisation thérapeutique de la fébrifugine, son mécanisme d'action moléculaire était resté inconnu. L'halofuginone, un dérivé de la fébrifugine synthétisé il y a plus de quarante ans et mieux toléré, a reçu récemment une certaine attention pour son potentiel thérapeutique dans le cancer, la fibrose et des maladies auto-immunes inflammatoires.

En 2009, l'équipe du Pr Whitman rapportait que l'halofuginone (HF) inhibe la différenciation des cellules Th17 pro-inflammatoires, à travers l'activation d'une voie récemment découverte, la voie de réponse à une carence en acide aminé (AAR).

Les cellules Th17, reconnues seulement depuis 2006, sont de mauvais « acteurs » qui ont été impliqués dans de nombreuses maladies auto-immunes comme la maladie inflammatoire intestinale, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et le psoriasis.

L'équipe avait découvert qu'une faible dose d'halofuginone réduisait la sclérose en plaques dans un modèle murin, offrant ainsi un nouveau médicament inhibant sélectivement la pathologie auto-immune sans déprimer globalement le système immunitaire.

La voie de la réponse aux acides aminés.

L'analyse montrait que l'halofuginone active des gènes de la voie de réponse aux acides aminés (AAR). Cette voie AAR, qui détecte une carence en acide aminé, joue un rôle dans la régulation immune et le signal métabolique. Elle allonge également la durée de vie et retarde les maladies inflammatoires liées à l'âge, selon les études animales de restriction calorique.

La voie AAR est une forme de mécanisme protecteur, signalant aux cellules qu'elles ont besoin de préserver leurs ressources lorsqu'il existe une carence en acide aminé pour fabriquer les protéines; cette voie bloque ainsi les signaux favorisant l'inflammation car les tissus enflammés requièrent de grandes quantités de protéines.

Il restait à savoir comment l'halofuginone et les autres dérivés de la fébrifugine activent la voie AAR.

Keller, Whitman et coll. ont maintenant découvert que l'halofuginone active la voie AAR en inhibant l'activité prolyl-ARNt synthétase d'une enzyme (glutamyl-prolyl-ARNt synthétase ou EPRS), qui est responsable de l'incorporation de la proline dans les protéines.

Un apport exogène en proline dans les cellules *in vitro* inverse les effets biologiques de l'halofuginone (sur l'activation de la voie AAR, l'inhibition de la différenciation des cellules Th17, les effets antifibrotiques, et l'inhibition de la croissance de *P. falciparum* dans les globules rouges), ce qui montre que l'inhibition de l'EPRS sous-tend les activités biologiques de cette famille de dérivés de la fébrifugine.

En revanche, une supplémentation en un autre acide aminé dans les cellules ne modifie pas l'activité de l'halofuginone (HF).

Ainsi, selon les chercheurs, le traitement par halofuginone simule une privation cellulaire en proline, ce qui active la voie AAR et déclenche une régulation immune.

« Notre nouvelle compréhension du mécanisme d'action moléculaire de la fébrifugine et de ses dérivés, combinée à la capacité de ces composés d'inhiber la différenciation des cellules Th17 in vivo, ouvre la voie à la conception d'une nouvelle famille de composés thérapeutiques aux propriétés pharmacologiques améliorées, afin de traiter une variété de maladies, comme la SEP, la sclérodermie et la polyarthrite rhumatoïde », concluent les chercheurs.

› Dr VÉRONIQUE NGUYEN

Keller et coll. *Nature Chemical Biology*, 12 février 2012.

Le Quotidien du Médecin du 22/02/2012

Le romarin, ami des fonctions cognitives

En testant les activités du romarin, Mark Moss et Lorraine Oliver (Northumbria, Royaume-Uni) ont découvert un effet positif sur les fonctions cognitives. Dans une étude chez 20 personnes qui ont inhalé de l'huile essentielle de romarin, on constate que plus les sujets ont un taux élevé de l'un des composants terpéniques, le 1,8-cinéole dans le sang, meilleures sont leurs performances cognitives. La vitesse et la pertinence des réponses sont améliorées, mais non l'attention ou l'éveil, notent les auteurs, qui constatent également un effet sur l'humeur. Ce qui leur fait dire que l'effet cognitif de l'herbe aromatique s'exerce peut-être par des voies neurochimiques différentes. Les terpènes peuvent entrer dans le compartiment systémique *via* la muqueuse nasale ou pulmonaire. Le 1,8 cinéole est trouvé dans de nombreuses plantes aromatiques : l'eucalyptus, le laurier, la sauge, le romarin et aussi l'absinthe.

› Dr BÉ. V.

« *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* », 24 février 2012.

du 27/02/2012

Les vertus santé de la cranberry d'Amérique

05/03/2012 | Nutrition

Petite baie à consommer fraîche, sèche ou en jus, la cranberry d'Amérique a une action reconnue dans la prévention des cas d'infections urinaires. Mais ce ne serait pas sa seule vertu.

La cranberry d'Amérique, *Vaccinium macrocarpon* (à ne pas confondre avec les airelles rouges ou la canneberge), est le premier fruit au monde à bénéficier d'une allégation santé de l'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments). Depuis 2004 en France, les produits contenant des cranberries nord-américaines en quantité suffisante, à savoir 36 mg de proanthocyanidines (PAC) appelés tanins condensés, sont autorisés à porter l'étiquette suivante : contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries uropathogènes à P-fimbriae aux parois du tractus urinaire.

En 2008, l'Afssa est allée plus loin. Elle a émis un avis favorable concernant le traitement prophylactique non antibiotique des infections urinaires récurrentes par les PAC de la cranberry.

« Mais là ne sont pas les seules vertus de ce fruit, ajoute le Dr Laurence Plumey, nutritionniste à l'hôpital Necker-enfants malades de Paris. De récentes études ont montré une diminution de la formation de la plaque dentaire, de parodontoses et du nombre de caries. La cranberry aurait par ailleurs une action antiadhérente contre *Helicobacter pylori*, un effet sur les infections virales (des études sur la grippe et les rotavirus indiquent un potentiel intéressant) et enfin sur le système cardiovasculaire grâce à sa concentration extrêmement élevée en antioxydant. » Des hypothèses à confirmer.

Conférence du Cranberry Marketing Committee.

Delphine BARRAIS

Traitement court par gel d'ingénol mébutate

Euphorbe des jardins contre kératose actinique

Quatre études randomisées de phase III (1) montrent l'efficacité et l'innocuité d'un nouvel agent topique appliqué une fois par jour pendant deux à trois jours pour traiter la kératose actinique. Il s'agit d'un gel à l'ingénol mébutate (Picato, Leo Pharma), un dérivé de la sève d'euphorbe des jardins, administré pendant trois jours pour le visage et le cuir chevelu ou pendant deux jours pour le corps.

LA KÉRATOSE actinique (appelée aussi kératose sénile ou kératose solaire) est une lésion précancéreuse de la peau causée par l'exposition prolongée aux rayons solaires ultraviolets (UV). Elle est très fréquente chez les sujets âgés à peau claire. Elle se présente comme des petites plaques érythémateuses et squameuses siégeant sur des parties du corps souvent exposées au soleil.

Sans traitement, 15 % des lésions dégénéreront en épithélioma spinocellulaire, un cancer de la peau capable de métastaser. Sa détection précoce et son traitement sont donc essentiels.

Il existe plusieurs options thérapeutiques: la cryothérapie et les autres thérapies ablatives conviennent au traitement des lésions peu nombreuses; les médicaments topiques (appliqués sur la peau), comme l'imiquimod, le fluorouracil, le diclofénac, et la thérapie photodynamique, indiqués pour les lésions plus nombreuses, ont pour inconvénient de nécessiter un traitement long, et s'accompagnent donc de réactions locales prolongées, ce qui peut diminuer l'adhésion au traitement.

L'ingénol mébutate (Leo Pharma) est extrait de la sève d'euphorbe des jardins (*Euphorbia peplus*), qui a longtemps été utilisée comme un remède traditionnel pour les lésions de la peau, y compris les lésions cancéreuses.

Effet direct et réponses immunes.

Son mécanisme d'action est encore imprécis, on sait toutefois qu'il induit la mort des cellules par un effet direct mais aussi par le biais de réponses immunes.

Lebwohl et coll. publient les résultats de quatre études randomisées de phase III qui ont comparé, en double insu, le gel à l'ingénol mébutate et un placebo pour traiter des lésions de kératose actinique (4 à 8) au sein d'une zone de 25 cm².

Deux essais (n = 547 patients) ont comparé l'ingénol mébutate (0,015 %) au placebo, auto-appliqués une fois par jour pendant trois jours sur les lésions du visage ou du cuir chevelu.

Deux autres essais (n = 458 patients) ont comparé l'ingénol mébutate (0,05 %) au placebo, auto-appliqués une fois par jour pendant deux jours sur des lésions du tronc et des membres.

Dans les deux essais regroupés portant sur la tête, on observe une guérison complète des lésions après 57 jours (environ 8 semaines) chez 42 % des patients traités, contre 4 % des patients sous placebo.

Les essais regroupés portant sur le corps révèlent une guérison complète chez 34 % des patients traités, contre 5 % de ceux sous placebo.

Les réactions cutanées locales le plus souvent signalées dans les études portant sur la tête ont été l'érythème, la desquamation et la formation de croûtes, culminant le quatrième jour puis diminuant rapidement avant le huitième jour; dans les études portant sur le corps, les réactions cutanées locales les plus fréquentes sont l'érythème et la desquamation, culminant entre le 3e et le 8e jour puis diminuant rapidement. Les effets indésirables du traitement, le plus souvent des douleurs et des démangeaisons, sont d'intensité légère à modérée et se résolvent dans tous les cas sans séquelle.

Ces données démontrent donc l'efficacité du traitement pour les kératoses actiniques de la tête et du corps, avec des réactions locales de courte durée.

Le gel à l'ingénol mébutate (0,015 % ou 0,05 %) a reçu l'approbation de la FDA (fin janvier) pour traiter la kératose actinique.

« On dispose maintenant d'un nouvel agent topique pour traiter la kératose actinique, ainsi que l'épithélioma spinocellulaire précoce, avec une efficacité similaire aux autres agents disponibles et un profil de sécurité

prévisible, mais ne nécessitant que deux ou trois jours consécutifs d'une application quotidienne », explique au « Quotidien » le Dr Neil Swanson (Oregon Health and Science University, Portland), co-auteur de l'étude. « Ses avantages incluent la facilité d'utilisation, une réponse prévisible, un traitement de toute la zone, et l'adhésion du patient. »

Les futures études devront évaluer les risques et bénéfices d'un traitement sur des zones cutanées plus larges, ainsi que la combinaison de traitements.

› Dr VÉRONIQUE NGUYEN

Lebwohl et coll., *New England Journal of Medicine* du 15 mars 2012.

Le Quotidien du Médecin du 15/03/2012