

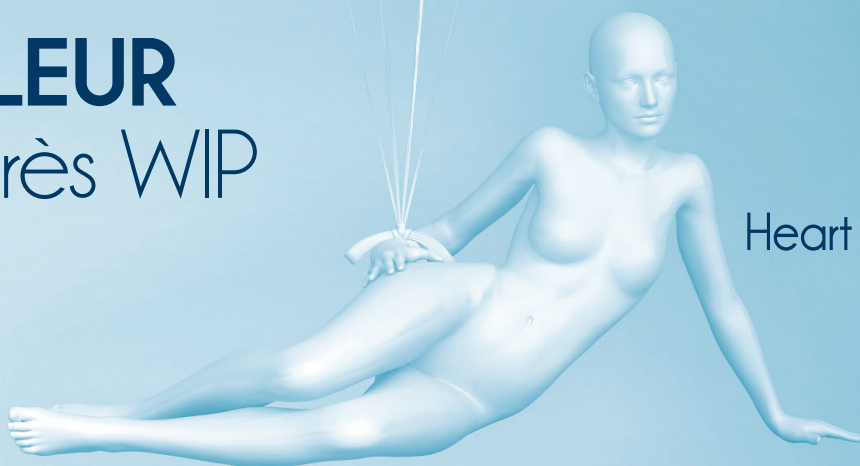
Semper

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

LUXEMBOURG

DOULEUR
Congrès WIP

MEETING
Heart Meets Brain



ACTU



**Healthcare
Summit 2018**

RECHERCHE

CIEC, le partenaire de la recherche clinique au Luxembourg depuis 10 ans

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Nutrition artificielle

EVASION

Dubrovnik, entre histoire et science-fiction

femoston[®]

Mylan

Better Health
for a Better World

© Mylan 2018 - INFO-PUB-2018-135

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See below for how to report adverse reactions.

Fiasp® 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Fiasp® 100 units/mL** solution for injection in vial. **Composition:** 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (DNA). One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. **Pharmaceutical form:** Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults. **Posology and method of administration:** **Posology:** Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal. The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 international unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. **Initiation:** *Patients with type 1 diabetes mellitus:* The recommended starting dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes. *Patients with type 2 diabetes mellitus:* Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table. • Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. • Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day. Special populations: *Elderly patients (≥ 65 years old):* The safety and efficacy of Fiasp has been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited. *Renal and hepatic impairment:* Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. *Paediatric population:* The safety and efficacy of Fiasp in children and adolescents below 18 years of age have not been established. Currently available data are described in section 5.2 of the SmPC, but no recommendation on a posology can be made. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under medical supervision and may result in the need for a change in dosage. Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted.

Method of administration: Subcutaneous injection: Fiasp is recommended to be administered subcutaneously in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. **Administration with a pre-filled pen (FlexTouch):** The pre-filled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The pre-filled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colour-coded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used. **Administration with a syringe:** The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. Intravenous use: If necessary, Fiasp can be administered intravenously

FlexTouch® 10 x 3 mL € 78,50
Vial 10 mL € 25,36

The time has come

For a new faster acting mealtime insulin to more closely match the healthy body's insulin response^{1*}

*Compared with NovoRapid®.

Fiasp®

fast-acting insulin aspart

Coming soon



1. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:551–559.
BE/FIA/0318/0031 – 01 MAY 2018

by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port.

Contraindications: hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** *Summary of the safety profile:* The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. *List of adverse reactions:* Adverse reactions listed below are based on clinical trial data from phase 3 trials consisting of 4 completed therapeutic confirmatory trials. *Very common:* hypoglycaemia [may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action]. *Common:* allergic skin manifestations [reported with Fiasp (1.5% vs. 1.4% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.1% for comparator). Anaphylactic reactions have not been reported with Fiasp. With insulin preparations in general, anaphylactic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening], injection/infusion site reactions [including rash, redness, inflammation, bruising, and itching was reported in patients treated with Fiasp (1.0% vs. 0.7% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment]. *Uncommon:* hypersensitivity, lipodystrophy

[including lipohypertrophy, lipodystrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.2% vs. 0% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions]. *Special populations:* Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (≥ 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. *Reporting of suspected adverse reactions:* Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. *Belgium:* Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-atmps.be. *Luxembourg:* Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 04/2018.

Fiasp®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark.

SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0–6.0	71–108	No adjustment
>6.0	>108	+1



Au Luxembourg, la question est souvent posée: allons-nous vers une pénurie de médecins, et spécialement de médecins généralistes, dans un pays - le seul d'Europe peut-être - où les spécialistes sont plus nombreux que les médecins de famille. Et pourtant, les délais pour obtenir un rendez-vous dans bon nombre de spécialités dépassent le raisonnable. Nous avons donc un problème, et la solution ne viendra pas de la formation de davantage de médecins, le dumping médical organisé - par les pays voisins puisque ce sont eux qui fixent les quotas - coûtant moins cher aux comptables de nos deniers publics.

Moins de médecins, et parmi eux de rares spécialistes pointus: c'est vers cela que l'on va. Ceci donne donc raison au « Pas tout partout » cher à notre Ministre de la Santé. Dans ce cadre, il est donc urgent de développer, au niveau national mais aussi avec nos voisins, des solutions de télémédecine transfrontalière, mais aussi transdisciplinaires. Telle est la seule voie pour éviter la concentration physique des compétences, dont personne ne veut.

Car les connaissances et l'acte intellectuel voyagent plus aisément par les réseaux connectés que les patients par la route.

Dr Eric Mertens

Citation toujours vraie 60 ans plus tard...

«Le farniente est une merveilleuse occupation.
Dommage qu'il faille y renoncer pendant les vacances,
l'essentiel étant alors de faire quelque chose.» Pierre Daninos (1958)



**Letz be healthy à disposition de vos patients,
dans votre salle d'attente?**

Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?
Un service offert gratuitement au corps médical,
sur simple mail à: info@connexims.lu

UN BLANCHIMENT SUPÉRIEUR QUI SE MAINTIENT AU COURS DU TEMPS

**TREMFYA® EST SUPÉRIEUR À ADALIMUMAB
DANS 2 ÉTUDES PHASE III H2H: VOYAGE 1
& VOYAGE 2**

Guselkumab était supérieur à adalimumab en PASI 75, 90 et 100 et IGA 0/1* jusqu'à la semaine 48 chez les patients adultes souffrant de psoriasis en plaques modéré à sévère^{1,2,3}

Tremfya®
(guselkumab)

NOUVEAU TRAITEMENT

**POUR LES PATIENTS ADULTES
ATTEINTS DE PSORIASIS EN
PLAQUES MODÉRÉ À SÉVÈRE**

qui sont éligibles à un traitement
systémique¹

**REMBOURSÉ
DÈS LE
1^{ER} JUILLET
2018**

Le premier et seul
anticorps monoclonal humain
qui inhibe spécifiquement
l'interleukine 23 (IL-23).²

- Efficacité supérieure^{1,2,3}
- Profil d'innocuité favorable^{1,2,3}
- Qualité de vie améliorée^{1,2,3}

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets Indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Tremfya 100 mg solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ), dirigé contre l'interleukine (IL)-23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques :** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Posologie et mode d'administration :** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques. **Posologie :** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. **Insuffisance rénale ou hépatique :** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir la rubrique 6.6 et la notice d'« Instructions d'utilisation ». **Contre-indications :** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active). **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures. **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Au total, 1 748 patients ont été traités par Tremfya au cours d'une étude de phase II et de trois études de phase III dans le psoriasis en plaques. Parmi eux, 1 393 sujets atteints de psoriasis ont été exposés à Tremfya pendant au moins 6 mois et 728 sujets ont été exposés pendant au moins 1 an (c'est-à-dire, traités jusqu'à la semaine 48). Les fréquences des effets indésirables spécifiés ont été déterminées d'après une analyse des données poolées de 823 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ayant reçu Tremfya pendant les périodes contrôlées versus placebo de deux études de phase III. Les effets indésirables (tableau 1) sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Liste des effets indésirables dans les études cliniques : Classe de système d'organes : **Fréquence :** Effet indésirable; Infections et infestations : **Très fréquent :** Infection des voies respiratoires supérieures – **Fréquent :** Gastro-entérite – **Fréquent :** Infections à Herpes simplex – **Fréquent :** Dermatophytoses; Affections du système nerveux : **Fréquent :** Céphalée; Affections gastro-intestinales : **Fréquent :** Diarrhée; Affections de la peau et du tissu sous-cutané : **Fréquent :** Urticaire; Affections musculo-squelettiques et systémiques : **Fréquent :** Arthralgie; Troubles généraux et anomalies au site d'administration : **Fréquent :** Érythème au site d'injection – **Peu fréquent :** Douleur au site d'injection. **Description de certains effets indésirables :** **Gastro-entérite :** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 48. **Réactions au site d'injection :** Lors de deux études cliniques de phase III, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient tous de sévérité légère à modérée. Aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. **Immunogénicité :** L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III, moins de 6 % des sujets traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les sujets ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des sujets traités par Tremfya. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be). **Luxembourg :** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** 1 ml de solution dans une seringue préremplie en verre avec une aiguille fixe et un protège aiguille, assemblés au sein d'un système automatique de protection de l'aiguille. Le guselkumab est fourni dans une boîte contenant une seringue préremplie. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1234/001. **MODE DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** Novembre 2017. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande

Téléphone: 800 29 504 • E-mail: janssen@jacbe.jnj.com • Internet: www.janssen.com/belgium

* Investigator Global Assessment (IGA) score of cleared/minimal (0/1); 1. SmPC Tremfya; 2. Blauvelt A. et al, JAAD 2017; 76: 405-17; 3. Reich K. et al, JAAD 2017; 76: 418-431

Janssen-Cilag NV

janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

Dans ce numéro

- 8 ACTU**
p. 8 Healthcare Summit 2018
- 13 MEETING**
p. 13 Du nouveau dans l'asthme sévère
p. 16 Heart meets brain: PFO, sténose carotidienne et autres risques aux confins des spécialités
- 18 PRÉVENTION**
Les infections sexuellement transmissibles (IST) progressent
- 22 FOCUS**
p. 22 Cancer du poumon: nouveau paradigme pour Tagrisso®
p. 24 Sclérose en plaques: ne pas faire perdre une chance au patient
- 26 RECHERCHE**
CIEC, le partenaire de la recherche clinique au Luxembourg depuis 10 ans
- 30 CONGRÈS**
WORLD INSTITUTE OF PAIN - 9-12 MAI 2018
p. 30 9^{ème} Congrès bisannuel du WIP, à Dublin: que le mal recule
p. 32 Les douleurs cancéreuses: quand un traitement local s'impose
- p. 34 Les névralgies post-zostériennes, comment les combattre
p. 35 Fibromyalgie: ce qui marche
p. 36 Le point 2018 sur le traitement pharmacologique des douleurs cancéreuses
- 38 HISTOIRE**
Nutrition artificielle
- 42 EVASION**
Dubrovnik, entre histoire et science-fiction
- 46 CONCOURS**

Moi, Médecin, Le pouvoir d'une famille,
de Matteo Strukul
La Mélancolie du Kangourou,
de Laure Manel
- 47 POUR VOS PATIENTS**
- 49 AGENDA**
- 50 LE COUP DE PATTE DE SAMUEL**
Les vacances, loin des douleurs du quotidien



@SemperGDL



@SemperGDL



Retrouvez sur www.mediquality.lu

- notre dernier numéro en ligne;
- les anciens numéros en téléchargement;
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

Le CIEC, partenaire fiable pour la recherche clinique au Luxembourg depuis 10 ans



26-28

Cette année, le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) fête son 10^e anniversaire. Cette unité du *Department of Population Health* au LIH soutient les médecins et chercheurs du Luxembourg et accompagne les laboratoires pharmaceutiques dans la mise en place de projets de recherche clinique dans le pays.



2018

16-17

Heart meets brain: PFO, sténose carotidienne et autres risques aux confins des spécialités

Le 9 juin dernier se tenait dans l'auditoire du CHL la matinée scientifique Heart meets brain, bien nommée et organisée conjointement par la Société Luxembourgeoise de Cardiologie et la Société Luxembourgeoise de Neurologie, en partenariat avec la Société des Sciences Médicales.



38-40

Nutrition artificielle

La prolongation de la vie suscita de tout temps des discussions houleuses, les débats les plus âpres portant sur les moyens employés pour atteindre le but - ces moyens dérobaient régulièrement le patient de toute sa dignité.



Dubrovnik, entre histoire et science-fiction

S'il est une destination qui a le vent en poupe, c'est bien la Croatie. Et plus particulièrement Dubrovnik, splendide ville côtière, qui monopolise quasiment le flux touristique...

42-44



Concours

Semper Luxembourg vous offre des livres, *Moi, Médicis*, *Le pouvoir d'une famille*, de Matteo Strukul, et *La Mélancolie du Kangourou*, de Laure Manel



46

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide /
amlodipine

COVERSYL[®]

perindopril arginine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide



Healthcare Summit 2018

Ce 14 juin, plus de 200 professionnels de la santé s'étaient donné rendez-vous au Nouvel Etablissement Namur pour la 5^e édition du Luxembourg Healthcare Summit.

Alexandre Keilmann - Photos: Olivier Dessy

L'événement était modéré par le **Dr Eric Mertens**, rédacteur en chef de *Semper Luxembourg & Letz be healthy*, qui a accueilli **Thomas Dentzer**, Head of Division - Scientific Coordinator, Direction de la santé - Ministère de la Santé, afin d'ouvrir officiellement cette nouvelle édition du Healthcare Summit. «*Les soins de santé évoluent rapidement et l'IT en est fortement responsable,*» a débuté M. Dentzer, rappelant que de nombreuses applications étaient désormais disponibles, mais que bon nombre d'entre elles ne répondent pas encore véritablement aux besoins. Les patients, forts demandeurs, veulent pourtant devenir les acteurs de leur propre santé.

Un rôle pour le Luxembourg

Selon Thomas Dentzer, le Luxembourg peut jouer un rôle dans le développement d'applications et de solutions innovantes: «*Nous entrons désormais dans la deuxième phase de la transformation numérique. Il est important d'évaluer les progrès accomplis, leur potentiel, ainsi que les besoins actuels et futurs. Il est de notre devoir de mettre en place un cadre pour le développement de cette médecine, tout particulièrement en Europe.*»

La vision du gouvernement est la suivante: rassembler tous les acteurs, définir une approche commune de la médecine de demain, et utiliser le pays comme une zone test, dans le but d'identifier les problèmes futurs. Plusieurs initiatives ont déjà été menées dans les centres de recherches et

les hôpitaux locaux. Dans le cadre de l'étude Rifkin et à l'aube d'une nouvelle révolution industrielle, le Luxembourg adopte l'approche suivante: identifier les projets et idées, mettre en place des pilotes, et les implémenter dans le système de santé.

De nouvelles réalités

Laurent Casu, Healthcare Director au sein de la société Econocom, a alors pris la parole: «*Le monde numérique grandit et l'adoption des nouvelles technologies au service du médical est encore un process douloureux et lent*». Il a par la suite défini les termes «réalité virtuelle», «réalité augmentée» et «réalité mixte», avant de partager plusieurs exemples d'applications médicales. La réalité virtuelle est actuellement utilisée pour la lutte contre le stress, les soins palliatifs, les phobies, dépendances, ainsi que la formation. La réalité augmentée, ou la superposition de l'information en temps réel, permet, lors d'une chirurgie, d'accéder au dossier médical, de filmer l'intervention, de repositionner un élément anatomique, et plus encore. Cette technologie est notamment utilisée par la Clinique André Renard en Belgique, via un réseau 3G et Xpert Eye, une paire de lunettes virtuelle connectée au smartphone. «*Enfin, la réalité mixte consiste en un mélange qui produit un nouvel environnement et permet la visualisation d'objets physiques du monde réel et numérique. Cette technique est basée sur l'hologramme, et sert notamment le domaine de la radiographie.*»



Chirurgien du futur

Ensuite, les organisateurs ont accueilli le **Pr Thomas Gregory** (Professeur Associé, Chef de Service - Service de chirurgie de la main, du membre supérieur et du Sport, Hôpital Avicenne, Université Paris XIII Bobigny). «*La révolution numérique a débuté dans les années 80 et a connu une ascension exponentielle. Depuis 2014, nous parlons beaucoup de réalités virtuelle et augmentée, et l'arrivée de l'intelligence artificielle va encore booster les possibilités. Nous ne sommes qu'au début de la révolution digitale.*»

C'est sur la simulation et le «chirurgien augmenté» que le Pr Gregory a axé sa présentation. «*Est-ce que l'expérience ne serait pas l'apprentissage de l'échec ? Le sujet est délicat dans le domaine médical. On retient 10% de ce qu'on lit. On retient 20% de ce qu'on regarde. Si on réalise l'acte, on en retient 75%*». Dès 2014, le Pr Gregory a filmé une intervention chirurgicale avec une GoPro et son interne a pu revivre l'intervention via un casque Oculus de réalité virtuelle. «*Ainsi,*



la simulation reprend trois piliers clés de la médecine: mémorisation, répétition et motivation,» ajoute-t-il. Ses prochains projets en matière de simulation ? Un *serious game* qui servira à standardiser les procédures, notamment lorsqu'il s'agit du lavage de mains afin d'éviter les infections nosocomiales. Il s'est par la suite intéressé au chirurgien augmenté. «Pour un spécialiste, c'est le graal de voir le squelette du patient à travers la peau. Ceci est possible depuis l'arrivée des *Hololens*, un véritable système actif: pas simplement un casque mais un ordinateur,» souligne le Pr Gregory. Le 5 décembre dernier, avec son équipe, il a réalisé en première mon-

diale la pose d'une prothèse d'épaule en utilisant ces technologies et en retransmettant l'intervention sur YouTube. «Le chirurgien n'est plus seul, il a accès à l'imagerie du patient, il communique avec des personnes situées en dehors du bloc opératoire. Dans les années à venir, je peux très bien m'imaginer superviser plusieurs opérations de mon bureau grâce à ces technologies révolutionnaires,» a-t-il conclu.

Le tech pour plus d'autonomie

Lors d'une session de Startup Insight, **Sébastien Annys** (Gérant de Home Based) a présenté Soline, une solution globale pour le maintien à domicile. Les solutions sont composées de trois piliers: logements adaptés, aides techniques et services adaptés. Soline propose tout un panel de modes d'interaction, pour agir sur les équipements électriques, contrôler l'environnement, etc. Elle fait également le lien avec les patients à domicile, et s'assure du maintien du lien social.

La percée de la Healthtech

Anne Desfossez, Associate Partner chez KPMG Luxembourg, a par la suite proposé une intervention intitulée «Digitalisation de la santé, challenges et perspectives». «Le marché de la santé digitale a atteint les 79 milliards de dollars en 2015 et pourrait atteindre les 206 milliards en 2020. Le secteur attire aussi les investisseurs, et les investissements healthtech ont triplé depuis 2012,» a débuté l'expert de KPMG Luxembourg.

Pourquoi un tel engouement ? Car ces solutions représentent une formidable opportunité pour répondre aux challenges de la médecine de demain et de nos systèmes de santé. «Les objets connectés permettent de lutter contre les déserts médicaux. La télémédecine

est un moyen de favoriser les soins à domicile. L'analyse de données permet de travailler sur la médecine préventive: les patients pourront s'occuper de leur propre santé,» poursuit Anne Desfossez.

Une étude publiée en mars 2018 montre que les hôpitaux luxembourgeois mettent l'accent sur la digitalisation du système de santé: le cadre est propice à l'innovation, la législation a été redynamisée, les acteurs privés et publics collaborent, Luxinnovation attire les startups. D'autres initiatives, telles que Dopamin ou l'Agence eSanté sont également des exemples du dynamisme luxembourgeois. Anne Desfossez a conclu sa présentation avec les défis qui attendent les systèmes de santé dans leur transformation numérique: intégration du système de soins, transparence des données, voix du patient, cadre législatif avec la protection des données, mise en place d'une stratégie numérique répondant à une stratégie plus globale, et enfin transformation culturelle.

La médecine de demain, vers plus de tech ou plus d'humain ?

La session de conférences a été clôturée par une table ronde modérée par le **Dr Eric Mertens**, avec la participation de **Monique Birkel** (Directeur des Soins, CHL), du **Dr Jean Beissel** (Président de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie, et fondateur de l'INCCI) et de **Laure Pellerin** (Conseiller Economique et Coordinatrice Innovation, Fédération des Hôpitaux Luxembourgeois).

«Les progrès de la médecine sont phénoménaux. Plus de 700 000 papiers médicaux sortent chaque année, au point qu'il est devenu difficile de suivre, mais des technologies comme IBM Watson permettent par exemple de collecter les articles et de les classer», explique le Dr Beissel, qui poursuit:



«nous devons collecter les connaissances en médecine, et répondre aux défis du patient empowerment». Pour Monique Birkel, la technologie n'est pas encore assez présente dans les hôpitaux: «Aujourd'hui, on perd encore beaucoup de temps à essayer de communiquer au lieu de laisser la place à la digitalisation pour s'organiser bien plus rapidement et efficacement. Les soignants pourront même reprendre du plaisir».

Pour Laure Pellerin, il est nécessaire de se coordonner au sein de l'hôpital, mais également entre les différents établissements. «La médecine n'est plus paternaliste, elle doit être plus informative. Le patient connaît sa maladie, il veut que son dossier soit en permanence à jour. Il se considère comme un décideur, un acteur de sa propre santé,» explique Mme Pellerin.

Monique Birkel souligne le fait qu'il est nécessaire de parler d'une seule voix, toutes disciplines réunies, et ainsi de construire une vraie relation avec le patient. Jean Beissel embraye: «la médecine doit rester humaine» et, au sujet de la coopération entre les hôpitaux, ajoute que l'échange des données est crucial.

La conclusion est revenue au Dr Eric Mertens, paraphasant André Malraux: «La médecine du XXI^e siècle sera technologique et humaine...ou ne sera plus». ■

Healthcare Awards 2018: et les gagnants sont...

Après avoir assisté à une série de conférences d'experts, les participants ont pu découvrir les lauréats des Luxembourg Healthcare Awards 2018.

Advanced Healthcare Solutions Award

La cérémonie a débuté avec le **Advanced Healthcare Solutions Award**, remis au **CHL** (Centre Hospitalier de Luxembourg), pour son approche des thérapies cognitivo-comportementales de l'établissement, évitant les hospitalisations pour les troubles anxieux. Le CHL propose en effet aux patients, en parallèle du suivi individuel, des psychothérapies groupales structurées et limitées dans le temps.

Patient Experience Award

Le **Centre François Baclesse** a remporté le **Patient Experience Award**. Les points forts de l'établissement ? Une prise en charge sécurisée et de qualité, une équipe multidisciplinaire qui a suivi une formation approfondie concernant l'hypnose conversationnelle, l'hypnose formelle ainsi que l'hypno-analgésie, et l'utilisation d'un casque de réalité virtuelle.

Healthcare Startup of the Year

Techcyte a été nommée **Healthcare Startup of the Year**, pour sa technologie améliorant les conditions de travail des pathologistes et des techniciens de laboratoire, avec une plateforme fonctionnant sur tablette et mobile. L'impact de cette technologie touche non seulement les humains mais aussi les animaux. Le prix a été remis par Carlo Duprel, Director au sein de Deloitte Luxembourg.

Best Healthcare Educative Campaign

Médecin du Monde a remporté le prix de la **Best Healthcare Educative Campaign** pour son action auprès du grand public grâce au réseau d'affichage Abribus, sur les réseaux sociaux et dans les magazines luxembourgeois, visant à promouvoir l'accès aux soins et le droit à la santé pour les plus démunis au Luxembourg.

Healthcare Facilities Award

Le **Healthcare Facilities Award** a été remis à la **Fondation Folle-reau** pour la construction d'un centre de soins à Lokpodji, ville de la commune de So Ava, située au sud du Bénin. Cette initiative lancée en 2017 visait à mettre fin au désert médical menaçant plus d'une dizaine de milliers d'habitants.

Outstanding Contribution to the Healthcare Sector

Enfin, le prix de l'**Outstanding Contribution to the Healthcare Sector** a été remis à **KPMG Luxembourg** pour ses études au niveau mondial sur les défis rencontrés par les politiques, les caisses de santé, les prestataires de soins ou encore les instituts de recherche. KPMG allie ces initiatives à sa connaissance approfondie de l'écosystème luxembourgeois pour accompagner au mieux les acteurs clés du domaine de la santé dans leurs projets de transformation.

ET POUR VOUS-MÊME, QUE CHOISIRIEZ-VOUS? EFFICACITÉ, SÉCURITÉ OU LES DEUX?



Avec ELIQUIS®, optez pour l'**efficacité** ET la **sécurité**

Chez les patients atteints de FA non valvulaire, ELIQUIS est le seul inhibiteur du facteur Xa à offrir simultanément: ¹⁻³

- Une supériorité significativement démontrée sur l'AVC et l'embolie systémique *
- Une supériorité significativement démontrée sur les saignements majeurs *

* vs warfarine

FA = Fibrillation Auriculaire. **Références:** 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. 2. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365: 883-91. 3. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013; 369: 2093-2104. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'ELIQUIS® et le Guide pour le Prescripteur pour de plus amples informations et les données de sécurité du produit. Veuillez également remettre à vos patients la Carte-Alerte Patient lorsque vous leur prescrivez ELIQUIS®. **Date de préparation:** Septembre 2017. **Code matériel:** 432BE17PR07763/170990. www.eliquis.be



Bristol-Myers Squibb



1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Eliquis® 2,5 mg comprimés pelliculés, Eliquis® 5 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg ou 5 mg d'apixaban. **Excipients à effet notable** Chaque comprimé pelliculé à 2,5 mg contient 51,43 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 102,86 mg de lactose. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé), 2,5 mg; Comprimés jaunes, ronds, gravés avec 893 sur une face et 2½ sur l'autre face. 5 mg; Comprimés ovales, roses, gravés avec 894 sur une face et 5 sur l'autre face. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≤ II). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie Prévention des ETE (pETE) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. Le médecin déterminera l'heure de prise dans l'intervalle d'administration de 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, en fonction des bénéfices potentiels sur la prévention des événements thromboemboliques veineux et des risques de saignement post-chirurgical d'un traitement anticoagulant plus ou moins précoc. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche La durée de traitement recommandée est de 32 à 38 jours. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de genou La durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours. Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales de 5 mg par jour. Diminution de dose La dose recommandée d'apixaban est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L). Le traitement doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (pETE) La dose recommandée d'apixaban pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation). La dose recommandée d'apixaban pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans le tableau 1 ci-dessous. Tableau 1: Traitement de la TVP ou de l'EP: 10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours (Dose maximale quotidienne: 20 mg), suivis de 5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne: 10 mg). Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP: 2,5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne: 5 mg). La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie. Oubli d'une dose En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis® immédiatement et poursuivre son traitement avec deux prises par jour comme avant. Relais de traitement Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis® (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément. Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par Eliquis® Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par Eliquis® doit débuter dès que l'INR (international normalised ratio) est < 2. Relais d'Eliquis® par un AVK Le traitement par Eliquis® doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Eliquis® et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis®. La co-administration d'Eliquis® et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2. Insuffisance rénale Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, les recommandations suivantes s'appliquent : - pour la prévention des ETE dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETE), pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récurrence de TVP et d'EP (tETE), aucun ajustement posologique n'est nécessaire ; - pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV et présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg, une réduction de dose, comme décrite précédemment, est nécessaire. En l'absence d'autres critères de réduction de dose (âge, poids corporel), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les

recommandations suivantes s'appliquent : - pour la prévention des ETE dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETE), pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récurrence de TVP et d'EP (tETE), apixaban sera utilisé avec précaution ; - pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV : - les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min ni chez les patients dialysés, apixaban n'est donc pas recommandé. Insuffisance hépatique Eliquis® est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis® doit être utilisé avec précaution dans cette population. Avant initiation du traitement par Eliquis®, la fonction hépatique doit être évaluée. Poids corporel pETE et tETE – Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. FANV – Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2). Sexe – Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Sujets âgés pETE et tETE – Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. FANV – Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2). Cardioversion (FANV) Les patients peuvent rester sous apixaban lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité d'Eliquis® chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Voie orale Eliquis® doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'Eliquis® peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, ou du dextrose à 5 %, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale. De manière alternative, les comprimés d'Eliquis® peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 mL d'eau ou dans du dextrose à 5 %, et immédiatement administrés par une sonde nasogastrique. Les comprimés écrasés d'Eliquis® sont stables dans l'eau, le dextrose à 5 %, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures. **4.3 Contre-indications** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. • Saignement évolutif cliniquement significatif. • Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. • Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intracrâniennes ou intracérébrales majeures. • Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central. **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** La sécurité d'apixaban a été étudiée dans 7 études cliniques de Phase III incluant plus de 21 000 patients : plus de 5 000 patients dans des études portant sur la pETE, plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV, et plus de 4 000 patients dans des études portant sur le traitement d'ETE (tETE), pour une exposition moyenne totale de 20 jours, 1,7 ans et 221 jours respectivement. Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome (voir Tableau 2 pour le profil des effets indésirables et les fréquences par indication). Dans les études relatives à la prévention des ETE, au total, 11 % des patients traités par 2,5 mg d'apixaban deux fois par jour ont présenté des effets indésirables. L'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 10 % dans les études apixaban vs enoxaparine. Dans les études chez des patients atteints de FANV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 24,3 % dans l'étude apixaban vs warfarine, et de 9,6 % dans l'étude apixaban vs acide acétylsalicylique. Dans l'étude apixaban vs warfarine, l'incidence des saignements gastro-intestinaux majeurs définis selon les critères de l'ISTH (y compris saignements du tractus GI supérieur, GI inférieur et du rectum) sous apixaban était de 0,76 % par an. L'incidence des saignements intraoculaires majeurs définis selon les critères de l'ISTH sous apixaban était de 0,18 % par an. Dans les études tETE, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6 % dans l'étude apixaban vs enoxaparine/warfarine, et de 13,3 % dans l'étude apixaban vs placebo. **Tableau des effets indésirables** Le tableau 2

présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour les pETE, la FANV et les tETE respectivement. Tableau 2: Affections hématologiques et du système lymphatique: Anémie – pETE Fréquent. Thrombocytopénie – pETE Peu fréquent. Affections du système immunitaire Hypersensibilité, oedème allergique et anaphylaxie – pETE Rare – FANV Peu fréquent. Prurit – pETE Peu fréquent – FANV Peu fréquent – tETE Peu fréquent*. Affections du système nerveux Hémorragie cérébrale – FANV Peu fréquent – tETE Rare. Affections oculaires Hémorragie de l'oeil (y compris hémorragie conjonctivale) – pETE Rare – FANV Fréquent – tETE Peu fréquent. Affections vasculaires Hémorragie, hématome – pETE Fréquent – FANV Fréquent – tETE Fréquent. Hypotension (y compris hypotension procédurale) – pETE Peu fréquent. Hémorragie intra-abdominale – FANV Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Épistaxis – pETE Peu fréquent – FANV Fréquent – tETE Fréquent. Hémoptysie – pETE Rare – FANV Peu fréquent – tETE Peu fréquent. Hémorragie du tractus respiratoire – FANV Rare – tETE Rare. Affections gastro-intestinales Nausées – pETE Fréquent. Hémorragie gastro-intestinale – pETE Peu fréquent – FANV Fréquent – tETE Fréquent. Hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale – FANV Peu fréquent. Hématochézie – pETE Peu fréquent – FANV Peu fréquent – tETE Peu fréquent. Hémorragie rectale, saignement gingival – pETE Rare – FANV Fréquent – tETE Fréquent. Hémorragie rétroépéritonéale – FANV Rare. Affections hépatobiliaires Élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine – pETE Peu fréquent. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Eruption cutanée – FANV Peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques Hémorragie musculaire – pETE Rare. Affections du rein et des voies urinaires Hématurie – pETE Peu fréquent – FANV Fréquent – tETE Fréquent. Affections des organes de reproduction et du sein Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale – FANV Peu fréquent – tETE Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Hémorragie au site d'administration – FANV Peu fréquent. Investigations Sang occulte positif – FANV Peu fréquent – tETE Peu fréquent. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Contusion – FANV Fréquent – FANV Fréquent – tETE Fréquent. Hémorragie post-procédurale (y compris hématome post-procédural, hémorragie de la plaie, hématome au site de ponction veineuse et hémorragie au site d'insertion du cathéter), sécrétion de la plaie, hémorragie au site de l'incision (y compris hématome au site de l'incision), hémorragie opératoire – pETE Peu fréquent. Hémorragie traumatique, hémorragie post-procédurale, hémorragie au site d'incision – FANV Peu fréquent – tETE Peu fréquent. * Il n'y a pas eu de cas de prurit généralisé dans CV185057 (prévention à long terme des ETE). L'utilisation d'Eliquis® peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement (voir rubriques 4.4 et 5.1). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostar II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles (site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be). - Luxembourg: la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH Royaume-Uni. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/11/691/001-015. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 18 Mai 2011 Date du dernier renouvellement : 14 Janvier 2016. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 19 octobre 2017. **11. DÉLIVRANCE** Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Eliquis®
apixaban



Bristol-Myers Squibb



Du nouveau dans l'asthme sévère

Ce 20 juin les pneumologues étaient invités au Château de Bourglinster à l'initiative d'AstraZeneca, pour y découvrir le Fasenra® (benralizumab), un anti-IL5R indiqué dans l'asthme sévère, non-contrôlé, éosinophilique, et disponible au Luxembourg depuis le 11 juin. Orateurs: le Pr Renaud Louis (CHU Liège), le Dr Stephanie Korn (University Hospital Mainz), sous la houlette du Dr Marc Schlessler (CHL).

L'intérêt du sujet et de cette nouvelle arme thérapeutique était bien attesté par le taux de participation des pneumologues, car près de trois-quarts des pneumologues luxembourgeois étaient présents pour cette réunion. Et ils n'allaient pas être déçus.

Le rôle majeur des éosinophiles

Le choix du Pr Louis comme orateur n'était pas anodin: le spécialiste liégeois travaille en effet de longue date sur le rôle des éosinophiles dans l'asthme, comme il l'a rappelé à la lueur de publications pionnières datant du... siècle dernier.

On en retiendra que l'éosinophilie, dans l'asthme, est loin d'être une anecdote: environ 50% des patients sont concernés, et ce tant pour des patients atopiques que pour des patients non atopiques, et aussi bien chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Le piège est en outre que l'éosinophilie sanguine ne suffit pas à l'évaluation, car les éosinophiles du sputum sont un facteur de risque d'exacerbation de la maladie.

On observe en réalité une relation linéaire quasiment inverse entre le taux d'éosinophiles par μl et le contrôle clinique global de la maladie, mais il y a également une nette corrélation entre inflammation à éosinophiles et accélération du déclin de la fonction pulmonaire.

Le mode d'action unique du benralizumab

Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG1, dirigé contre la chaîne alpha du récepteur IL-5. Il se lie étroitement au site de liaison du récepteur IL-5, occupant le site pour d'autres ligands putatifs, et bloquant la transduction du signal. L'intérêt est lié au fait que le benralizumab cible directement les cellules effectives commandées par l'IL-5 (éosinophiles et basophiles), contrairement aux molécules qui n'ont qu'un effet indirect sur la fonction éosinophile. Il induit ainsi une déplétion directe, rapide et quasi complète à la fois au niveau de la moelle osseuse que du sang et des tissus cibles.

Bien toléré

La fréquence des effets indésirables a été similaire chez les patients sous benralizumab et ceux sous placebo au cours des études SIROCCO et CALIMA (72 pour cent et 74 pour cent chez tous les patients traités par le benralizumab par rapport à 76 pour cent et 78 pour cent chez ceux sous placebo dans les études SIROCCO et CALIMA, respectivement).

Quels patients ?

Grâce à cette action, le benralizumab entraîne une déplétion rapide des éosinophiles circulants, et ce aux doses proposées en clinique. Corollaire: le benralizumab réduit les exacerbations des asthmatiques éosinophiles dès la dose de 20 mg, avec dans les études une amélioration à la fois du contrôle de l'asthme et de la fonction pulmonaire.

Mais qui sont ces asthmatiques éosinophiles qui peuvent le plus bénéficier d'un traitement par benralizumab? Pour les spécialistes présents, le seuil se situe autour d'un taux sanguin de 300 éosinophiles/ mm^3 . Ce qui représente 44% des patients asthmatiques. ■

Messages à retenir

- Les éosinophiles sont des cellules clé de la sévérité de l'asthme, corrélées au mauvais contrôle asthmatique, des exacerbations et de l'accélération du déclin de la fonction pulmonaire.
- Grâce à son mode d'action original et unique, le benralizumab diminue rapidement et nettement le nombre d'éosinophiles, avec un taux d'éosinophiles tissulaires virtuellement indétectable après administration répétée.
- Dans une étude de phase 2b (CP220), le benralizumab, à des doses sous-cutanées d'au moins 20 mg, a montré son efficacité clinique chez les patients avec une éosinophilie sanguine d'au moins 300 cellules par μl (réduction des exacerbations, amélioration de la fonction pulmonaire, amélioration des scores de l'asthme).
- Environ la moitié des asthmatiques sévères pourraient satisfaire aux critères biologiques prédisant une bonne réponse au traitement.
- Le benralizumab a montré un profil de sécurité satisfaisant à tous les dosages.

Dr Korn: «Fine isn't really fine»

Comme l'a brillamment et de façon très vivante illustré le Dr Stephanie Korn (University Hospital Mainz) à travers une série de cas cliniques, les patients ne disent pas toujours ce qui ne va pas. Il faut donc chercher activement à identifier les patients qui bénéficieront du benralizumab.

Et pour cause: on ne voit que ce que l'on a l'habitude de voir. En l'espèce, la recherche du taux d'éosinophiles doit entrer davantage dans les moeurs. En particulier chez les patients dont le traitement de fond est de plus en plus lourd, ou chez les patients qui limitent leurs activités pour s'adapter à leur maladie.

Epargne en corticoïdes

Le Dr Korn a pu ainsi sevrer certains patients totalement de leur corticothérapie, tout en améliorant le contrôle de leur asthme et donc leur qualité de vie.

C'est là un des bénéfices de l'épargne en corticoïdes, autre atout du ben-

ralizumab, notamment illustré par l'étude de phase III ZONDA.

L'étude ZONDA a évalué l'effet de la prise de 30 mg de benralizumab administré par voie sous-cutanée selon un schéma posologique de 8 ou 4 semaines durant 28 semaines chez des adultes atteints d'asthme grave à éosinophiles non maîtrisé recevant un corticostéroïde par inhalation (CSI) à dose élevée en association avec un β 2-agoniste à longue durée d'action (BALA) avec ou sans traitement d'entretien additionnel.

Présentés dans le cadre du congrès international 2017 de l'American Thoracic Society (ATS), les résultats de

l'étude ZONDA montrent que l'ajout du benralizumab aux traitements habituels entraîne une diminution d'importance clinique de l'utilisation des corticostéroïdes oraux de même qu'une réduction substantielle du taux d'exacerbations de l'asthme et, du coup, du recours aux traitements d'urgence ou des hospitalisations. Ce qui a permis aux patients dépendant des corticostéroïdes oraux de diminuer de façon importante l'utilisation de ce type de médicaments, voire de l'arrêter, tout en conservant la maîtrise de leur asthme. Dans cette étude également, le benralizumab a été bien toléré, son profil global de manifestations indésirables étant semblable à celui du placebo et à celui observé lors d'études de phase III antérieures. ■

*Dr R. Dehesbaye,
d'après la présentation effectuée
par les orateurs et les données
de la littérature.*



Les orateurs du jour assis en fin de séance, pendant l'hommage rendu par Vincent Depret, Business Area Manager d'AstraZeneca Luxembourg, à l'occasion de la retraite prochaine de Nicolas Pelt, délégué AstraZeneca depuis 36 ans... De la part de Semper Luxembourg également, chapeau bas pour cette belle continuité dans le service au corps médical.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL. *Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable (injection). Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches. **4. INFORMATIONS CLINIQUES: 4.1. Indications thérapeutiques:** Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **4.2. Posologie et mode d'administration:** Fasenra doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. **Posologie:** La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose pour compenser l'oubli. Fasenra est destiné à un traitement à long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins. **Sujets âgés:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale et hépatique:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants âgés de 5 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans sont décrites dans les rubriques 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Mode d'administration:** Fasenra est administré par injection sous-cutanée par un professionnel de la santé. L'injection sera réalisée dans la partie supérieure du bras, dans la cuisse ou dans l'abdomen. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). **4.3. Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4. Effets indésirables:** **Résumé du profil de tolérance:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). **Tableau des effets indésirables:** Un total de 2 514 patients, dont 1 663 présentant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé, a reçu le benralizumab au cours d'études cliniques d'une durée de 48 à 56 semaines. La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$

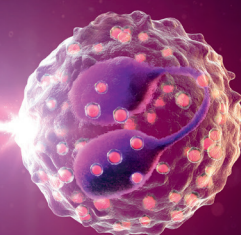
Prix ex-usine Fasenra®:
2384,00 €

NOUVEAU
maintenant
disponible

FOR YOUR UNCONTROLLED SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA PATIENTS¹

POWER TO PREVENT EXACERBATIONS

WITH IMPROVED BREATHING AFTER THE FIRST DOSE²



FASENRA is the only biologic that provides near-complete depletion of blood eosinophils in **24 hours**.^{1,3,4}

 **Fasenra**®
(benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg
POWER FROM THE START

à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 1. Tableau des effets indésirables: Classe de systèmes d'organes - Effet indésirable - Fréquence;** Infections & infestations - Pharyngite* - Fréquent; Affections du système immunitaire - Réactions d'hypersensibilité** - Fréquent; Affections du système nerveux - Céphalées - Fréquent; Troubles généraux et anomalies au site d'administration - Fièvre, Réaction au site d'injection - Fréquent. *La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants: «Pharyngite», «Pharyngite bactérienne», «Pharyngite virale», «Pharyngite à streptocoques». **Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants: «Urticaire», «Urticaire papuleuse» et «Éruption cutanée». Voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. **Description d'un effet indésirable particulier: Réactions au site d'injection:** Dans les études contrôlées contre placebo, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. **Population pédiatrique:** Les données sont limitées chez les patients pédiatriques (voir la rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles; Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@afmps.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments; Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1252/001. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 01/2018.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

REFERENCES: 1. SmPC FASENRA (benralizumab), latest version. - 2. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Lancet. 2016;388(10056):2115-27. - 3. Lavolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(5):1086-96. - 4. Tan ID, Bratt JM, Godor D, et al. J Asthma Allergy. 2016;9:71-81. doi:10.2147/JAA.S78049. eCollection 2016.

AstraZeneca 

NS ID LU09090206/2018-18 local code 614

2018

HEART MEETS BRAIN

SERVICES DE NEUROLOGIE ET DE
CARDIOLOGIE ET MALADIES-VASCULAIRES

Le 9 juin dernier se tenait dans l'auditoire du CHL la matinée scientifique *Heart meets brain*, bien nommée et organisée conjointement par la Société Luxembourgeoise de Cardiologie et la Société Luxembourgeoise de Neurologie, en partenariat avec la Société des Sciences Médicales. Pour l'occasion, le CHL invitait en outre le Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier et donnait une belle tribune à BLËTZ asbl, dont le travail en matière d'AVC mérite d'être souligné.

Dr E. Mertens

C'est le Dr Dirk Droste qui a ouvert la séance par un «pour ou contre» **la fermeture de foramen ovale perméable (PFO, patent foramen ovale)**. Les dangers de l'acte sont, a-t-il rappelé, notamment le risque de provoquer une fibrillation auriculaire. A mettre en balance, le risque d'embol gauche en cas de risque embolique, notamment au départ des membres inférieurs.

PFO: regard du cardiologue interventionnel

A contrario, a d'emblée souligné le Dr Bruno Pereira, qui a présenté les techniques utilisées pour la fermeture du PFO et les résultats accumulés au Luxembourg, le meilleur moyen de se rendre compte du danger que l'on fait courir au patient en ne fermant pas un PFO est la facilité de passage d'une sonde par ce PFO, telle qu'on peut l'objectiver en cardiologie inter-

ventionnelle. Et d'ajouter que «là où une sonde passe naturellement, sans effort, un thrombus passera également, avec les conséquences que l'on connaît».

L'acte se justifie donc d'autant plus que les résultats sont bons, avec peu de complications, si ce n'est des complications locales au niveau de l'accès fémoral.

Quand fermer? Telle est dès lors la question

Après un premier AVC, note le Dr Droste, les éléments de décision sont la taille du shunt et la sévérité de l'AVC. Paramètres auxquels il faudra ajouter, souligne le Dr Beissel dans la table ronde sur le sujet, le nombre nécessaire à traiter pour éviter un AVC, et l'évaluation du risque de récurrence de l'AVC. Une question non élucidée est la relation entre PFO et certains cas de migraine.

Pour le Dr Pereira, les choses sont au moins claires pour ce dernier point: en refermant un PFO, le risque lié au PFO disparaît. Ce qui ne dispense évidemment pas de se concentrer sur les autres facteurs de risque tels que cholestérolémie, tabagisme, etc. A saluer: le témoignage d'un patient heureux et satisfait après fermeture.

A retenir

- Le PFO est sous-diagnostiqué et sous-traité dans l'AVC cryptogénique.
- Une bonne sélection des patients est essentielle.
- La fermeture d'un PFO est sûre dans des mains expérimentées.
- De futures études seraient souhaitables pour préciser le lien entre PFO et migraine.

Hypertension et hyperlipémies

Le Pr Weiner (Trèves) s'est livré au difficile exercice de la confrontation des objectifs lipidiques et tensionnels préconisés, dans les différentes recommandations américaines et européennes.

Le sujet dépasse le cadre de ce compte-rendu, mais nous en retiendrons quelques considérations pratiques au quotidien:

- L'intérêt à réduire les LDL est réel chez tous les patients, mais il faut savoir que les HDL ne sont pas protecteurs chez les patients insuffisants rénaux, chez qui il est utile de combiner deux drogues.
- L'évolution des guidelines se traduit par une augmentation du nombre d'hypertensions à traiter.
- L'étude Sprint montre l'intérêt du traitement intensif, mais pose toujours la question du niveau à atteindre.
- Une mesure correcte de la tension artérielle est plus que jamais nécessaire, en évitant le phénomène de la blouse blanche.
- La dénervation rénale a l'efficacité d'une ligne thérapeutique. Dans les faits, ses indications sont plutôt limitées.

Sténose carotidienne: chirurgie, stent ou «best medical treatment»?

Après la brillante présentation par Mme Keller du self-help Group Blätz, applaudie par tout l'auditoire, tel est le sujet présenté par le Dr Ockert (Trèves). Avec en première question: quand opérer une sténose symptomatique de la carotide? Et à cette question, on constate une différence selon les sexes, avec un bon effet pour les

patients de sexe masculin dans les 2 semaines, mais un effet moindre chez les femmes.

En résumé, en cas de **sténose symptomatique** (sténose de haut grade (au moins 70%), ischémie cérébrale ipsilatérale (amaurose, AIT ou AVC)), à moins de 3-7 jours après l'ischémie il faut envisager la chirurgie. En cas de territoire ischémique vaste (plus d'un tiers de la région de l'artère cérébrale moyenne), l'indication doit être discutée de façon critique.

En cas de **sténose asymptomatique**, les indications sont guidées par les éléments suivants: sténose de haut grade, espérance de vie supérieure à 5 ans, sexe masculin (moins de 70 ans si sexe féminin), progression rapide de la sténose, plaque ulcérée ou irrégulière, IRM positive.

La décision sera prise en concertation interdisciplinaire, mais on retiendra que les arguments en faveur de la **chirurgie** sont l'âge (> 70 ans), l'élongation des vaisseaux afférents, l'aspect calcifié de la lésion, l'insuffisance rénale et le souhait du patient. Inversement, les arguments en faveur du **stenting** sont l'âge (< 65 ans), une sténose en tandem, les difficultés chirurgicales prévisibles, un risque cardio-pulmonaire élevé et, une fois encore, le souhait du patient.

Après un AVC: détecter la FA

Dernier sujet de la matinée, traité par le Dr Laurent Groben: l'AVC ischémique, cause majeure de décès et de handicap. Et dont on sait que 20% sont liés à un embolisme d'origine cardiogénique... mais 25% seraient cryptogéniques. Seraient: le conditionnel est choisi à dessein, car il faut

plutôt parler d'AVC embolique d'origine indéterminée.

Or on sait aujourd'hui que la FA est une cause bien établie d'AVC ischémique, et que le traitement anticoagulant permet de réduire nettement le risque de récurrence d'AVC, le risque embolique systémique et la mortalité.

Reste qu'il faut documenter cette FA pour initier un traitement anticoagulant, et que faute de cette documentation on doit se limiter au traitement antiplaquettaire. Se posent dès lors de nombreuses questions. Quelle durée de FA pour justifier le traitement anticoagulant? Quelle est la valeur de courts épisodes de FA détectés après un AVC, pour décider de l'indication?

Le Dr Groben a donc rappelé les recommandations ESC 2016, qui précisent que:

- Pour les patients avec un AIT ou un AVC ischémique, le dépistage de la FA est recommandé par un ECG à court terme, suivi d'un monitoring ECG continu pendant au moins 72 heures (classe I, niveau B).
- Pour les patients avec un AVC et une suspicion de FA, un monitoring ECG supplémentaire devrait être envisagé afin de documenter l'arythmie (classe IIa, niveau B).
- Pour les patients avec un AVC embolique d'origine inconnue sans contre-indication à l'anticoagulation, un monitoring ECG de 30 jours ou l'implémentation d'un moniteur cardiaque imposable devrait être envisagé afin de diagnostiquer une FA silencieuse (classe IIa, niveau B).

A retenir pour ne pas passer à côté du diagnostic... et du traitement. ■



Centre Hospitalier de Luxembourg
CENTRE

4, rue Ernest Barblé L-1210 Luxembourg
Tél : +352 44 11 11 www.chl.lu



Les infections sexuellement transmissibles (IST) progressent



Gonorrhée, syphilis, infections à chlamydias, à HPV, à VIH, herpès génital, hépatites B et C, sont des infections sexuellement transmissibles en recrudescence. Un certain nombre de ces infections ne provoquent pas de symptômes, et nous pouvons en être atteints sans nous sentir malades. Compte tenu de leurs conséquences en l'absence de traitement, le ministère de la santé souhaite informer et encourager le réflexe du dépistage, en incitant surtout les personnes ayant une sexualité active à se faire tester régulièrement et à adopter les règles du safer-sex.

Dr Simone Steil, médecin chef de division

En vacances, on oublie tout: la routine, les soucis, les obligations, et tout le reste...

Cette période de plaisirs, de légèreté et d'insouciance est favorable aux nouvelles rencontres, comme les rencontres amoureuses, favorisant les relations sexuelles.

Les infections sexuellement transmissibles (IST) progressent

Environ 2/3 des infections sexuellement transmissibles arrivent avant l'âge de 25 ans. Une nouvelle infection sur quatre concerne un adolescent.

On distingue plus de 20 maladies infectieuses sexuellement transmissibles. Les plus connues sont la syphilis, la gonorrhée, le VIH/Sida, les infections à mycoplasmes, à chlamydias,

ainsi que celles dues au virus HPV, ou l'herpès génital.

La plupart des IST ne provoquent pas de symptômes directement visibles, mais elles peuvent avoir des conséquences graves pour la santé (infertilité dans le cas des infections à chlamydias, cancers suite à une infection au papillomavirus humain (HPV), SIDA suite à une infection à VIH).

Dans le monde entier, la progression des IST est préoccupante, et le risque d'infection peut varier significativement d'un pays à l'autre. Ainsi, la protection contre ces infections est aujourd'hui plus importante que jamais.

En effet, leur caractère peu ou asymptomatique favorise leur transmission à l'insu des personnes porteuses. Le seul moyen d'être sûr de ne pas avoir

été contaminé, c'est d'avoir recours au dépistage.

Les traitements proposés (médicaments, vaccins, etc.), sont dans la plupart des cas efficaces et peu contraignants, et les démarches sont simples: on peut solliciter un test auprès de son médecin traitant ou se rendre dans un centre de dépistage anonyme et gratuit.

Pour la plupart des IST, on note que les femmes sont touchées plus jeunes (18-24 ans) que les hommes (25-29 ans). De plus, ces infections peuvent être transmises aux nouveau-nés si leurs mères sont infectées.

Face à ce constat, l'objectif de santé publique est double: dépister tôt pour éviter une transmission au partenaire, et traiter tôt afin d'éviter les complications.

Un test négatif ne veut pour autant pas dire qu'on est protégé pour le futur. Il est essentiel d'adopter consciencieusement les règles du safer-sex : pas de relations sexuelles avec un partenaire, dont le statut sérologique n'est pas connu, sans utilisation systématique du préservatif. Par relation sexuelle on entend la pénétration vaginale, anale, et le sexe oral.

Informations spécifiques aux IST:

3 gestes clés pour se protéger des IST:

- Utiliser un **préservatif** pour chaque rapport sexuel avec un partenaire dont on ne connaît pas le statut sérologique.
- Se faire **dépister** contre les IST et le VIH de manière régulière lorsqu'on a plusieurs partenaires, et à chaque fois que l'on souhaite arrêter le préservatif avec un nouveau partenaire régulier (ne pas oublier que plusieurs IST n'ont pas ou peu de symptômes et peuvent rester silencieuses pendant plusieurs années...).
- En cas d'infection, prendre les **traitements** prescrits par le médecin et les suivre jusqu'au bout.

L'infection à chlamydia est la IST la plus fréquente chez la femme. Sa gravité tient au fait que sa découverte est souvent tardive et qu'elle passe inaperçue chez 60% à 70% des femmes. Non traitée, cette infection entraîne des risques de salpingite, de stérilité et de grossesse extra-utérine. C'est la principale cause d'infertilité causée par l'inflammation des trompes dans les pays industrialisés.

L'hépatite B et C représentent un tiers des IST, alors que l'hépatite B peut être prévenue par la vaccination. Elles touchent particulièrement certaines catégories de populations (personnes non vaccinées, toxicomanes, travailleurs du sexe, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, personnes originaires d'Asie ou d'Afrique). Ces IST peuvent entraîner notamment des cirrhoses et des cancers du foie qui sont des maladies mortelles.

Les infections à gonocoques sont en hausse constante depuis 2004. Elles concernent les deux sexes, même si les hommes, surtout homosexuels et bisexuels, sont plus touchés. Cette infection passe le plus souvent inaperçue chez les femmes, alors que ses manifestations sont douloureuses chez les hommes. Non traitée, la

Le test de dépistage du VIH

Le test rapide à orientation diagnostique (TROD)

Pour réaliser un test rapide une goutte de sang est prélevée à l'extrémité du doigt et est ensuite mélangée à un réactif. Le résultat apparaît quelques minutes plus tard.

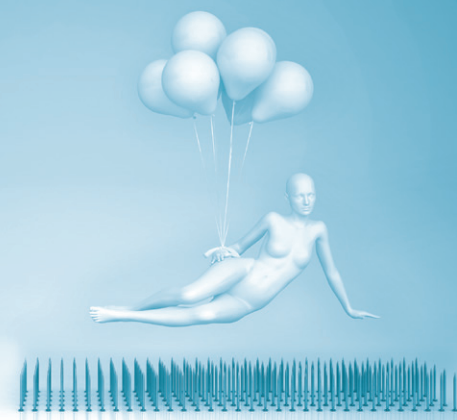
Pour que le résultat d'un test rapide soit **fiable à 100%**, il doit impérativement être réalisé au moins **6 semaines après la situation à risque**.

Le test de dépistage classique par analyse sanguine

Le test de dépistage par analyse sanguine est réalisé par une prise de sang classique. Le sang est ensuite analysé dans un laboratoire. Le résultat est connu 2 à 3 jours après.

Pour que le résultat d'un dépistage par analyse sanguine soit **fiable à 100%**, il doit impérativement être réalisé au moins **6 semaines après la situation à risque**.

CONGRÈS



DOULEUR Congrès WIP

9^{ème} Congrès bisannuel du WIP, à Dublin: que le mal recule 30

Les douleurs cancéreuses: quand un traitement local s'impose 32

Les névralgies post-zostériennes, comment les combattre 34

Fibromyalgie: ce qui marche 35

Le point 2018 sur le traitement pharmacologique des douleurs cancéreuses 36

Votre partenaire en
formation continue

AstraZeneca 



gonorrhée peut mener à des complications graves comme l'orchite chronique et l'infertilité.

L'épidémie de syphilis est toujours d'actualité depuis 2001, bien que ses caractéristiques aient évolué. Cette IST touche principalement les homosexuels et bisexuels masculins. Depuis quelques années, elle concerne aussi des jeunes femmes. La syphilis entraîne des complications graves en l'absence de traitement : atteinte du cerveau, des nerfs, du cœur etc.

Le Human papillomavirus (HPV) est la maladie virale sexuellement transmissible la plus fréquente. À travers le monde, on estime que 75% personnes ont été en contact avec le virus pendant leur vie. Certains types de HPV peuvent entraîner des lésions précancéreuses et certains cancers: cancer du col de l'utérus, des organes génitaux, de l'anus ou de la gorge. Toutefois, il existe un vaccin qui protège contre plusieurs types de HPV (à l'origine de condylomes, de cancers du col de l'utérus, de cancers de la gorge), tant les femmes que les hommes. Administré avant les premiers rapports sexuels, ce vaccin est efficace pour la prévention des cancers précités.

L'herpès génital est une infection sexuellement transmissible causée par

le virus Herpès simplex (HSV). Ce virus provient de la même famille que celui qui cause l'herpès buccal (le bouton de fièvre). Infection très contagieuse, l'herpès génital se soigne, mais les traitements ne permettent pas d'en guérir: on reste ainsi porteur à vie, la maladie évoluant souvent par poussées.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une infection sexuel-

lement transmissible et responsable du syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA). Au stade SIDA, le virus a affaibli le système immunitaire, rendant la personne infectée vulnérable à de multiples infections opportunistes, cancers et autres maladies. Transmis par plusieurs fluides corporels (sang, sécrétions vaginales, sperme, liquide séminal ou lait maternel), l'épidémie du VIH/SIDA est aujourd'hui considérée comme une pandémie, ayant causé la mort d'environ 25 millions de personnes depuis son apparition en 1981. Bien qu'il existe des traitements antirétroviraux luttant contre le VIH, retardant l'apparition du stade SIDA et réduisant ainsi la mortalité et la morbidité, il n'existe à l'heure actuelle aucun vaccin ou traitement définitif permettant de guérir de cette maladie. Dépister tôt permet de traiter tôt, et donc d'éviter la transmission à d'autres partenaires, en maintenant la charge virale à un niveau indétectable. Cela permet également aux personnes infectées de garder une bonne qualité de vie pendant de nombreuses années. ■

Les lieux de dépistage gratuits et anonymes du VIH au Luxembourg:

Test rapide, gratuit et anonyme:

- HIV Berodung Croix-Rouge, les lundis et mercredis de 17h à 19h
- CIGALE, les jeudis de 12h30 à 14h30
- DIMPS (Dispositif d'Intervention Mobile pour la Promotion de la Santé Sexuelle). Lieux et horaires à consulter sur www.dimps.lu

Par analyse sanguine, sans ordonnance, gratuite et anonyme:

- Centre Hospitalier de Luxembourg, Unité 20-maladies infectieuses, du lundi au vendredi de 7h à 15h30
- Laboratoire National de Santé, du lundi au vendredi de 7h à 16h
- Centre Hospitalier Emile Mayrich, du lundi au vendredi de 7h à 17h
- Centre Hospitalier du Nord- St Louis, du lundi au vendredi de 10h à 14h

Lieux de dépistage avec une ordonnance médicale (hors anonymat):

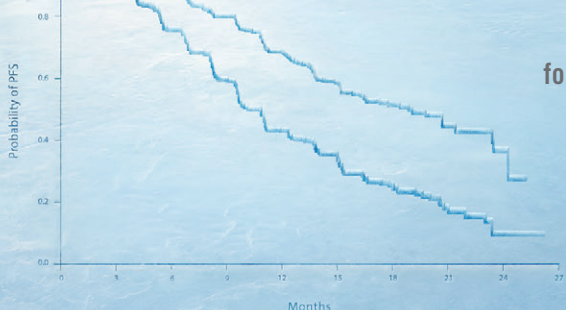
- Aux Laboratoires Ketterthill, Tél. 488 288 1, www.ketterthill.lu
- Aux Laboratoires Forges du Sud, Tél. 51 80 58, www.labtalon.lu
- Aux Laboratoires Réunis, Tél. 78 02 90 1, www.labo.lu



FIRST-LINE TAGRISSO® GROUNDBREAKING EFFICACY

18.9 vs 10.2
months median PFS

for the EGFR TKI comparator arm ($P < 0.0001$)
in the FLAURA study^{1,2}



1.Smpc Tagrisso latest version – 2.Soria et al. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125

INFORMATIONS ESSENTIELLES ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé doivent être alertés de l'existence d'effets indésirables susceptibles de compromettre les bénéfices attendus. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** TAGRISSO 40 mg, comprimé contient 40 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). TAGRISSO 80 mg, comprimé contient 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). Excipient à effet notoire: Ce médicament contient 0,3 mg de sodium par comprimé de 40 mg et 0,6 mg de sodium par comprimé de 80 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). TAGRISSO 40 mg, comprimé Comprimé beige, de 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions «A2» et «40» sur une face et lisse sur l'autre. TAGRISSO 80 mg, comprimé Comprimé beige, de 7,25 x 14,5 mm, ovale, biconvexe, portant les inscriptions «A2» et «80» sur une face et lisse sur l'autre. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** **4.1. Indications thérapeutiques** TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. **4.2. Posologie et mode d'administration** Le traitement par TAGRISSO doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée, le statut mutationnel EGFR doit être déterminé dans des échantillons tumoraux ou plasmatiques en utilisant une méthode d'analyse validée (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Posologie La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. En cas d'oubli d'une prise de TAGRISSO la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose. TAGRISSO peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure. **Adaptations posologiques** Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour. Les recommandations de réduction de la posologie en cas d'effets indésirables figurent dans le tableau 1, tableau 1. Adaptations de posologie recommandées pour TAGRISSO

Organe cible	Effet indésirable ^a	Modification de la dose
Poumons	Pneumopathie interstitielle diffuse /pneumopathie inflammatoire	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO
Cœur	Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts	Interrompre le traitement par TAGRISSO jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement à une dose réduite (40 mg)
	Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie grave	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO
Autres	Effet indésirable de grade 3 ou plus	Interruption du traitement par TAGRISSO jusqu'à 3 semaines
	Si amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines	Reprendre le traitement par TAGRISSO à la même dose (80 mg) ou à une dose inférieure (40 mg)
	Si absence d'amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines	Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO

^a Remarque : L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 4.0. ECG: Electrocardiogramme. QTc: intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque. **Populations particulières** Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge du patient, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique du patient (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Insuffisance hépatique** Aucune étude clinique n'a été conduite pour évaluer spécifiquement l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite normale supérieure (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) > LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) mais il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de TAGRISSO chez ces patients. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, l'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Insuffisance rénale** Aucune étude clinique n'a été conduite pour évaluer spécifiquement l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLcr) <15 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault) ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Populations pédiatriques** La sécurité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Ce médicament est administré par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché. Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, le comprimé peut dans un premier temps être dispersé dans 50 ml d'eau non gazeuse. Le comprimé doit être mis, sans être écrasé, dans l'eau, remué jusqu'à dispersion et la dispersion obtenue immédiatement bu. Un demi-verre d'eau additionnel doit être ajouté afin de s'assurer qu'aucun résidu ne reste et être ensuite immédiatement bu. Aucun autre liquide ne doit être ajouté. Si une administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le même processus que décrit précédemment doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 ml pour la dispersion initiale et de 15 ml pour le rinçage des résidus. Les 30 ml de liquide obtenus doivent être administrés conformément aux instructions du fabricant de la sonde nasogastrique avec des résidus appropriés à l'eau. La dispersion et les résidus doivent être administrés au plus tard 30 minutes après avoir mis le comprimé dans l'eau. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. Le millipertuis ne doit pas être utilisé en association avec TAGRISSO (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance *Quels sont les patients présentant un CBNPC positif pour une mutation EGFR?* Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à TAGRISSO de 1 142 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules positif pour une mutation EGFR. Ces patients ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans deux études randomisées de Phase 3 (FLAURA, première ligne et AURA2, deuxième ligne ou plus), deux études mono-bras (AURA1 et AURA2, deuxième ligne ou plus), et une étude de Phase 1 (AURA1, première ligne ou plus) (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). La majorité des effets indésirables avait une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (49 %) et les rashs (47 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 et grade 4 survenus dans les deux études était respectivement de 9,7 % et 0,9 %. Chez les patients traités par TAGRISSO à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 2,1 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,3 % des patients. Les patients avec des antécédents médicaux de PID, PID médicamenteuse, pneumopathie radiologique ayant reçu un traitement par des stéroïdes, ou les patients avec une PID cliniquement active ont été exclus des études cliniques. Les patients avec des anomalies cliniquement significatives du rythme et de la conduction cardiaque, tels que mesurés par un électrocardiogramme (ECG) au repos (p. ex. intervalle QTc supérieur à 470 ms) ont été exclus de ces études. La FEVG des patients a été évaluée à l'inclusion puis toutes les 12 semaines. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables ont été répartis par catégorie de fréquence dans le tableau 2 en se basant, lorsque c'est possible, sur l'incidence des événements indésirables comparables survenus chez les 1 142 patients atteints d'un CBNPC et positifs à une mutation EGFR qui ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans les études FLAURA, AURA1, AURA2, AURA2 et AURA1. Les effets indésirables sont présentés selon la classification par degré des systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention COMS III et est définie de la manière suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100,

<1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (≥1/100 000, <1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les études FLAURA et AURA^a**

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE ^b selon la convention COMS)	Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie interstitielle diffuse ^c	Fréquent (3,9 %) ^d	1,5 %
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent (49 %)	1,2 %
	Stomatite	Très fréquent (20 %)	0,2 %
Affections oculaires	Kératite ^e	Peu fréquent (0,7 %)	0,1 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^f	Très fréquent (47 %)	0,9 %
	Sécheresse de la peau ^g	Très fréquent (33 %)	0,1 %
	Périonyx ^h	Très fréquent (31 %)	0,3 %
	Prurit ⁱ	Très fréquent (17 %)	0,1 %
Investigations	Allongement de l'intervalle QTc	Peu fréquent (0,9 %)	
Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE	Diminution du nombre de plaquettes ^j	Très fréquent (54 %)	1,6 %
	Diminution du nombre de leucocytes ^k	Très fréquent (68 %)	1,5 %
	Diminution du nombre de lymphocytes ^l	Très fréquent (67 %)	7,2 %
	Diminution du nombre de neutrophiles ^m	Très fréquent (35 %)	4,1 %

^a Il s'agit de données cumulatives des études FLAURA et AURA (AURA3, AURA2 et AURA1) : seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO dans le cadre du traitement qui leur a été attribuée sont résumés. ^b Classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des EI (NCI CTCAE) CTCAE, version 4.0. ^c Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire. ^d 15 événements de grade 5 (fatals) selon la classification CTCAE ont été rapportés. ^e Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : kératite, kératite ponctuée, érosion de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen. ^f Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants pour les EI de type rash : rash, rash généralisé, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash pustuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux, rash folliculaire, érythème, folliculite, acné, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption médicamenteuse, éruption cutanée. ^g Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérose, eczéma, xérodermie. ^h Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : anomalies du lit unguéal, inflammation du lit unguéal, infection du lit unguéal, coloration anormale des ongles, pigmentation des ongles, anomalies au niveau des ongles, toxicité unguéale, dystrophie unguéale, infection unguéale, striures unguéales, onychodysplasie, onycholyse, onychomadose, onychomalacia, périonyx. ⁱ Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : prurit, prurit généralisé, prurit des paupières. ^j Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTc > 500 ms. ^k Représente l'incidence des résultats de laboratoire, et non pas des événements indésirables rapportés. Les résultats de sécurité dans les études mono-bras de Phase 2 AURA1 et AURA2 étaient en accord cohérent avec ceux observés dans le bras TAGRISSO d'AURA3. Aucune toxicité non attendue ou supplémentaire n'a été observée et les événements indésirables correspondant en termes de sévérité et de fréquence. ^l Description d'effets indésirables sélectionnés : **Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)** Dans les études FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 10,4 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,8 % chez les patients asiatiques d'origine non japonaise et de 2,8 % chez les patients non asiatiques. Le délai médian de survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse était de 85 jours (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Allongement de l'intervalle QTc** Sur les 1 142 patients des études FLAURA et AURA traités par TAGRISSO 80 mg, 0,9 % des patients (n = 10) ont présenté un QTc supérieur à 500 ms, et 3,6 % des patients (n = 41) ont présenté une augmentation de plus de 60 ms par rapport au QTc de référence. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique portant sur TAGRISSO a prédit une augmentation en concentration dépendante de l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme en relation avec l'intervalle QTc n'a été rapporté dans les études FLAURA et AURA (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Effets gastro-intestinaux** Dans les études FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 49 % des patients parmi lesquels 39 % étaient des événements de grade 1, 8,0 % de grade 2 et 1,2 % de grade 3 ; aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 0,2 % des patients et une interruption du traitement chez 1,4 %. Un événement (0,1 %) a conduit à un arrêt. Dans FLAURA et AURA, le délai médian de survenue était de 19 jours et 22 jours, respectivement, et la durée médiane des événements de grade 2 était de 19 jours et 6 jours, respectivement. **Effets gastro-hématologiques** Chez les patients traités par TAGRISSO, les nombres médians de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont diminué au début du traitement. Ils se sont stabilisés avec le temps puis sont restés au-dessus de la limite inférieure de la normale. Des événements indésirables de type leucopénie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie ont été rapportés ; la plupart de ces événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement. **Personnes âgées** Dans FLAURA et AURA (N = 1 142), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 13 % étaient âgés de 75 ans et plus. Comparé aux sujets plus jeunes (< 65 ans), les personnes âgées de ≥ 65 ans ont rapporté davantage d'effets indésirables ayant conduit à des modifications de dose du médicament à l'étude (interruption du traitement ou diminution de dose) (13,4 % versus 7,6 %). Les types d'événements indésirables rapportés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (13,4 % versus 9,3 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de Phase 2 AURA. **Effets faibles** Les patients avec un faible poids (< 50 kg) recevant TAGRISSO 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables de grade ≥ 3 (52% versus 35%) et d'allongement du QTc (14% versus 4%) que les patients avec un poids plus important (≥ 50 kg). Déclaration des effets indésirables susceptibles la déclaration des effets indésirables susceptibles après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversemedicagereactions@afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi 1-2120 Luxembourg Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje, Suède **6. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** CH-1716/1086/001 EU/1716/1086/002 EU/1716/1086/003 EU/1716/1086/004 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 06-2018 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> NS ID 10-0092-R006/2018-18.



Cancer du poumon: nouveau paradigme pour Tagrisso®

Jusqu'à présent disponible en deuxième ligne, l'osimertinib (Tagrisso®) devrait s'imposer en première ligne pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avec mutation activatrice de EGFR.

Comme nous le mentionnions dans notre précédente édition, le 26 avril dernier, après le CHMP, l'EMA a également donné son approbation recommandant l'extension de l'indication de Tagrisso® (osimertinib) afin d'inclure le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes présentant un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

Jusqu'à présent Tagrisso® était disponible en traitement de deuxième ligne, après utilisation d'un inhibiteur de l'EGFR en présence d'une mutation conférant résistance. L'étude de phase III FLAURA, une étude clinique randomisée en double aveugle portant sur 556 patients dans 29 pays, qui a testé Tagrisso® en première ligne, a été présentée au congrès de l'ESMO en 2017. C'est à cette étude que l'on

doit l'approbation de l'EMA.

En effet, les résultats, publiés dans le New England Journal of Medicine¹, ont montré une survie médiane sans progression de la maladie de 18,9 mois pour Tagrisso®, versus 10,2 mois pour le traitement standard de référence (erlotinib ou gefitinib) ($p < 0,0001$). De plus, les données de sécurité de Tagrisso étaient en ligne avec les études cliniques antérieures. Tagrisso® était bien toléré, avec moins d'effets indésirables de Grade 3 ou plus que les traitements de référence (34% versus 45%).

Bénéfice attendu en survie globale

Le débat actuel est donc: peut-on attendre un plus grand bénéfice, en termes de survie globale, en administrant Tagrisso® en première ligne à

tous les patients EGFR, ou bien vaut-il mieux le réserver à la deuxième ligne ? Les données relatives à la survie globale sont à ce jour insuffisantes pour répondre de façon formelle à cette question, «trop peu» de décès étant survenus pour évaluer la différence de survie globale entre les deux bras. Les données matures relatives à la survie globale sont en effet attendues pour fin 2019, lorsque le nombre d'événements permettra d'évaluer statistiquement la différence de la survie globale entre les deux bras.

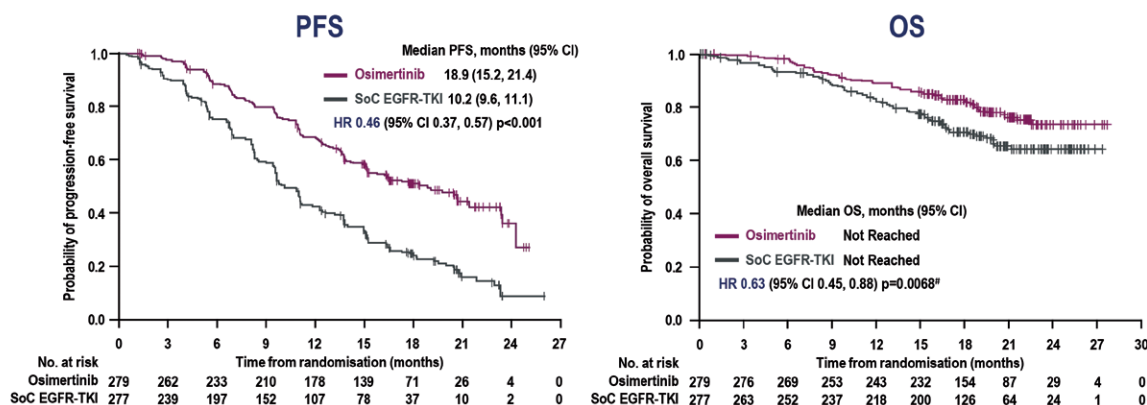
Données PFS2 clairement favorables

Cependant, les données exploratoires relatives à la progression de la maladie, qui ont été présentées à l'ELCC² en avril 2018, montrent que la PFS2 (PFS après deux traitements) est clairement en faveur des patients traités par Tagrisso® en première ligne. Pour l'instant, au vu des événements déjà enregistrés, on peut donc s'attendre à un bénéfice en termes de survie globale, mais il faut attendre la fin de l'évaluation pour disposer de données statistiques.

Dans ce débat première ligne versus 2^{ème} ligne, un autre enjeu à prendre en considération est le fait qu'en réservant l'osimertinib à la 2^{ème} ligne, un

FLAURA: OSIMERTINIB SIGNIFICANTLY IMPROVED PFS

Reported in Soria J-C, et al. *N Eng J Med* 2018;378:113-125



- Interim OS results showed encouraging survival favouring osimertinib vs SoC EGFR-TKI

L'osimertinib propulsé en 1^{ère} ligne

Nous avons demandé au Dr Guy Berchem de nous donner son point de vue au sujet de l'étude Flauro, et de nous indiquer ce que les résultats disponibles changent en pratique clinique.

Dr Guy Berchem: «A mon avis, l'étude Flauro propulse clairement l'osimertinib en première ligne du traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avec mutation activatrice de EGFR. En effet l'osimertinib présente nettement un avantage en termes de survie sans progression de la maladie (PFS) comparé au bras contrôle (TKI EGFR de première génération).» «De plus, l'osimertinib démontre une efficacité au niveau du SNC clairement supérieure, et bien que les données en survie globale ne sont pas encore matures, on observe un trend très prometteur en faveur du bras osimertinib (HR 0.63, 95% CI, 0.45-0.88). Enfin, l'osimertinib a un profil de sécurité similaire au bras contrôle, et moins de serious adverse events.»



tiers seulement des patients traités par un inhibiteur d'EGFR pourraient en bénéficier, par exemple parce qu'ils seraient décédés avant ou seraient passés en soins palliatifs³⁻¹². Or, dans les données présentées à l'ELCC, le risque de seconde progression ou de décès (PFS2) était réduit de 42% pour les patients du bras osimertinib, par rapport au bras contrôle. C'est là, sur le plan éthique, un des arguments majeurs pour proposer Tagrisso® en 1^{ère} ligne, afin de ne pas faire perdre cette chance aux patients. ■

Dr R. Dehesbaye

Références:

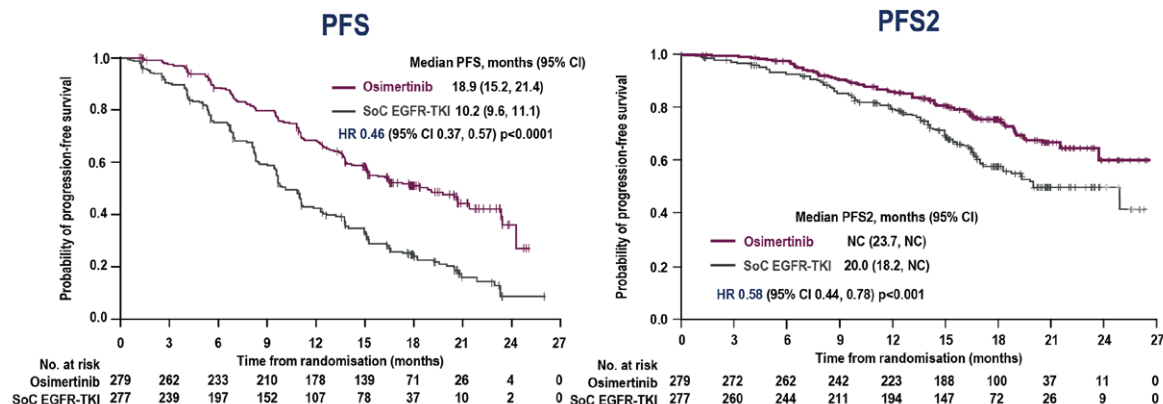
1. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125
2. Planchard, oral presentation at ELCC 2018
3. Lee et al. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(6). doi:10.1093/jnci/djw279
4. Paz-Ares L, Tan E, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017;28:270-277.
5. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):1169-1180.
6. Yoon et al. *Radiology* 2012; 265:939-48;
7. Chouaid et al. *Lung Cancer* 2014; 86:170-3
8. Yu HA et al. Analysis of tumor specimens

at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2013;19:2240-2247

9. Arcila ME et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res*. 2011;17:1169-1180
10. Oxnard GR et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res*. 2011;17:1616-1622.
11. Sun JM et al. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer*. 2013;82:294-298
12. Kuiper JL et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer*. 2014;85:19-24

CLINICALLY MEANINGFUL DELAY TO PFS2 WITH OSIMERTINIB

Prolonged PFS2 in the osimertinib arm compared to SoC EGFR-TKI arm demonstrates preserved clinical benefit beyond first progression



Tick marks indicate censored data.
PFS2, time from randomisation to second progression on subsequent treatment or death.
Soria J-C, et al. *N Engl J Med* 2018;378:113-125.

EUROPEAN LUNG CANCER CONGRESS 2018

FLAURA data cut-off: 12 June 2017

Sclérose en plaques: ne pas faire perdre une chance au patient

Il y a quelques semaines, les neurologues luxembourgeois étaient invités par les laboratoires Merck, pour une soirée scientifique sur les nouvelles perspectives dans la prise en charge de la sclérose en plaques, et notamment sur la nouvelle option thérapeutique que constitue la cladribine comprimés (Mavenclad®) dans le traitement de la maladie.

En guise d'introduction, le **Dr Alexandre Birsdorff** a d'emblée souligné que les nouvelles molécules sont souvent à l'image de la maladie: difficiles à maîtriser. Et il en va de même pour le diagnostic, qui reste un défi permanent, et nécessite une précision croissante, a pu noter à son tour le **Dr René Metz**. D'autant que la maladie est riche en présentations atypiques, ce qui amène sur le devant de la scène les notions de brain health et de suivi de l'atrophie, tout en essayant d'éviter les changements de traitements s'ils ne sont pas strictement nécessaires et de limiter la lourdeur des monitorings. Enfin, un autre enjeu est la nécessaire organisation des réseaux de soins, pour laquelle les soignants devraient pouvoir trouver le temps. Mais c'est là un autre débat.

A la source: immunité et inflammation

Le Pr Eric Thouvenot (Nîmes) a ensuite pris le relai pour évoquer les différents mécanismes physiopathologiques incriminés dans la genèse de la maladie, depuis les réactions immunitaires aberrantes, jusqu'aux effets de l'ensoleillement et de la vitamine D, en passant par le rôle des hormones sexuelles.

Parmi ces mécanismes, on sait en tout cas que la maladie fait intervenir une

inflammation diffuse et chronique, avec un rôle important de la microglie, et une perte axonale à la fois aiguë et progressive. Raison pour laquelle les immunomodulateurs, que nous ne détaillerons plus, sont en première ligne du traitement.

Lorsque l'immunomodulation standard ne suffit plus

Mais au-delà de ces traitements classiques, la molécule de la soirée était la cladribine comprimés. Une molécule au mécanisme d'action original et inattendu: «une originalité et une chance», dira le Pr Thouvenot.

La physiopathologie de la SEP fait intervenir une succession complexe d'événements au sein de laquelle différents types de cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T et B auto-réactifs, jouent un rôle clé. Le mécanisme par lequel cladribine comprimés exerce ses effets thérapeutiques dans la SEP n'est pas entièrement élucidé mais il semblerait que son effet prépondérant sur les lymphocytes B et T vienne interrompre la cascade d'événements immunitaires jouant un rôle central dans la SEP.

La cladribine comprimés exerce en effet une action ciblée sur les lymphocytes, avec une induction de

l'apoptose des lymphocytes T et des lymphocytes B, et une inhibition de l'activation des lymphocytes T. Cette nouvelle molécule agit donc sur des mécanismes immunologiques clés, en réalité en fonction du ratio kinase/phosphatase des différents types cellulaires. Par le fait qu'il touche préférentiellement les lymphocytes B et T, ce mécanisme permet la conservation d'une immunosuppression ciblée de longue durée avec un effet modéré sur les autres cellules immunitaires, d'où la spécificité d'action de la cladribine comprimés, déjà bien connue dans d'autres sphères thérapeutiques.

L'élégance de la simplicité

La cladribine comprimés est le premier traitement oral de courte durée ne comprenant que 2 semaines de traitement par an pendant 2 ans: une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année (chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours, en fonction du poids du patient). Après la fin des 2 cycles de traitement réalisés au cours des années 1 et 2, aucun traitement par cladribine comprimés n'est nécessaire au cours des années 3 et 4.

Surtout pour les formes hautement actives

C'est ce qui fait, note également le **Professeur David Brassat** (Toulouse), que la cladribine comprimés trouve notamment son indication dans les formes hautement actives, par exemple chez les patients présentant deux poussées par an.

Et pour David Brassat, si la médecine nous enseigne de ne pas nuire, il est aussi important de ne pas faire perdre de chance au patient. Et de souligner par deux formules lapidaires, mais ô combien parlantes, que le principal

risque vient de la maladie, et non de son traitement: «*Si la prudence devient dictature, on accumule du handicap*». Ou, plus net encore: «*Time is brain*».

C'est donc un appel à la mise en œuvre des nouveaux traitements - dont la cladribine comprimés - qu'a formulé le spécialiste à Luxembourg.

Dix années d'expérience de terrain

Enfin, le dernier orateur était de Dr Dominique Dive (Liège), qui a lui aussi partagé son expérience clinique, riche des dix années de suivi de ses patients ayant participé aux études Clarity/Clarity extension. Soit dix patients qui ont reçu leur dernier comprimé entre mars 2008 et avril 2010, et qui sont toujours suivis aujourd'hui.

Or, sur ces 10 patients, trois seulement ont nécessité, au cours de ce suivi prolongé, l'instauration d'un traitement autre que ce qu'ils ont reçu dans l'étude Clarity. Les autres données sont particulièrement intéressantes: avec un EDSS moyen de 2,0, aucun patient n'a présenté d'évolution secondairement positive, et seul un patient a présenté, dix ans plus tard, une lymphopénie de grade 1. Pour le Dr Dive, on peut considérer un traitement comme la cladribine comprimés comme une *selective immune reconstitution therapy*, à savoir un traitement qui s'administre précocement, dans le but d'induire une rémission prolongée de la maladie.

Dans la vie de tous les jours, s'interroge le neurologue liégeois, la question reste de savoir quand on peut proposer la cladribine comprimés aux

Take home message

On retiendra que la cladribine comprimés est une belle option thérapeutique grâce à:

- son positionnement en termes d'efficacité
- sa simplicité d'utilisation
- son action de choix sur les lymphocytes...

CLADRIBINE COMPRIMÉS: LES FAITS

Efficacité dans la SEP récurrente-rémittente

L'efficacité et la sécurité de cladribine comprimés orale ont été évaluées au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (CLARITY) menée chez 1 326 patients atteints de SEP récurrente-rémittente. L'étude avait pour objectifs d'évaluer l'efficacité de cladribine comprimés par comparaison au placebo en termes de diminution du taux annualisé de poussées (TAP) (critère d'évaluation primaire), de ralentissement de la progression du handicap (EDSS) et de réduction des lésions actives mesurées à l'IRM. Chez les patients atteints de SEP récurrente-rémittente ayant reçu 3,5 mg/kg de cladribine comprimés, une réduction significative du taux annualisé de poussées, du pourcentage de patients sans poussée sur 96 semaines, du pourcentage de patients sans progression du handicap sur 96 semaines et du délai avant progression du score EDSS confirmé à 3 mois ont été observées par comparaison au placebo.

Efficacité dans les formes très actives de la SEP-RR

Des analyses post hoc de l'efficacité ont été réalisées sur un sous-groupe de patients présentant une maladie très active et traités par cladribine comprimés à la dose cumulée recommandée de 3,5 mg/kg. Les patients évalués comprenaient:

- ceux ayant présenté 1 poussée au cours de l'année précédant l'entrée dans l'étude ainsi qu'au moins 1 lésion Gd+ en T1 ou 9 lésions ou plus en T2 alors qu'ils recevaient d'autres traitements de fond;
- ceux ayant présenté 2 poussées ou plus au cours de l'année précédant l'entrée dans l'étude, qu'ils aient été ou non sous traitement de fond.

L'analyse des données de l'étude CLARITY a mis en évidence un effet constant du traitement sur les poussées, même chez ces patients présentant une maladie très active, le taux annualisé de poussées ayant été compris entre 0,16 et 0,18 dans les groupes cladribine comprimés et entre 0,47 et 0,50 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Par rapport à l'entièreté de la population de l'étude, un effet plus important sur le délai avant la progression du handicap confirmé à 6 mois a été observé, la cladribine comprimés ayant réduit le risque de progression du handicap de 82% (Hazard ratio = 0,18; IC à 95%: 0,07; 0,47). Pour le placebo, le 10^e centile pour la progression du handicap a été atteint au bout de 16 à 23 semaines, tandis qu'il n'a pas du tout été atteint pendant la durée de l'étude dans les groupes traités par cladribine comprimés.

Source: RCP Mavenclad®

patients qui ont été traités par des molécules aujourd'hui très diverses. Une chose est sûre, dira le Dr Dive en conclusion: «*Notre expérience avec la cladribine comprimés est certes limitée en nombre de patients, mais je*

suis très fier que ces patients soient toujours suivis, car la notion de durée est essentielle, non seulement en termes de sécurité, mais aussi en termes d'efficacité, et nous pouvons véritablement placer de grands espoirs dans un avenir aujourd'hui très proche.» ■

Dr R. Dehesbaye,
d'après la soirée scientifique
organisée à Luxembourg par les
laboratoires Merck

CIEC, le partenaire de la recherche clinique au Luxembourg depuis 10 ans

Cette année, le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) fête son 10^e anniversaire. Cette unité du Department of Population Health au Luxembourg Institute of Health (LIH) soutient les médecins et chercheurs du Luxembourg et accompagne les laboratoires pharmaceutiques dans la mise en place de projets de recherche clinique.

Myriam Alexandre, Clinical Research Manager, CIEC, LIH

Organiser, assister et promouvoir

Il y a 10 ans, alors que se construisait la recherche clinique à Luxembourg, naissait l'idée de développer un «centre national de recherche clinique», indépendant des hôpitaux du pays. Il était alors important que ce centre permette le développement d'une recherche clinique de qualité, rassemblant les compétences indispensables et jouant le rôle de coordinateur dans des projets nationaux ou internationaux.

Ainsi a été créé en 2008 le Centre d'Epidémiologie et d'Investigation Clinique (CIEC), à l'initiative du Dr Jean-Claude Schmit alors directeur du CRP-Santé devenu par la suite le LIH.

Le CIEC a été dirigé pendant plus de

cinq ans par le Dr Anna Chioti. Désormais le Dr Manon Gantenbein est la responsable de l'unité.

Une des principales missions du CIEC est d'apporter un support logistique et opérationnel aux professionnels de santé dans la mise en place et la conduite des essais cliniques. Le CIEC

protège les droits des participants se prêtant à un essai clinique. Toujours au fait des dernières mises à jour concernant les réglementations et les bonnes pratiques cliniques, il assure le respect des droits du patient et la protection de ses données. Le centre offre ainsi le cadre réglementaire nécessaire à la mise en place de tout projet de recherche incluant des humains. En participant à des projets de recherche innovants, le CIEC offre la possibilité à de nombreux patients d'accéder à des traitements de dernière génération. De plus, le CIEC est impliqué dans des réseaux internationaux et contribue ainsi à placer le Luxembourg sur la carte mondiale de la recherche clinique.

Save the Date

Le CIEC fêtera ses 10 ans le 24 octobre 2018 au CHL

- De 9h à 15h: Journée de la Recherche Médicale en collaboration avec le CHL et à destination des lycéens.
- A partir de 18h: Table ronde «Enjeux et Vision de la Recherche Clinique au Luxembourg».



La promotion de la recherche clinique auprès du grand public - et surtout des jeunes - fait aussi partie des missions du centre. Chaque année le CIEC organise des événements dont le but est de faire connaître la recherche clinique. La Journée de la Recherche Médicale en est l'évènement phare. Organisée depuis 2015 en collaboration avec le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), cette journée rassemble plus de 250 lycéens chaque année.

Maillon fort entre la recherche et la clinique

Grâce à ses contacts privilégiés avec les hôpitaux du pays, en particulier avec le CHL où se déroulent la majorité des études avec médicaments, et à son réseau de médecins investigateurs, le CIEC est une passerelle pour les chercheurs du LIH et d'autres instituts de recherche, permettant l'accès d'une part aux médecins et d'autre part aux données cliniques et échantillons de patients. En collaboration avec les médecins et les hôpitaux, le CIEC facilite ainsi, en fonction de la spé-

cialité médicale explorée, l'accès aux patients ainsi qu'aux volontaires sains. Grace à son partenariat avec le *European Clinical Research Infrastructure Network* (ECRIN), le CIEC bénéficie également de l'accès à des infrastructures de recherche et fournit des services dans des projets multinationaux notamment financés par le programme européen Horizon 2020. Le centre apporte également son soutien aux médecins du Luxembourg participant à des études cliniques portant sur des molécules innovantes développées par les industries pharmaceutiques. Ces dernières années, de nouvelles molécules comme des thérapies

ciblées ou encore des immunothérapies en développement utilisées dans le traitement de certains cancers ont pu être proposées à des patients luxembourgeois. C'était le cas par exemple du médicament Crizotinib dont ont pu bénéficier deux patients luxembourgeois atteints d'un cancer du poumon avant que le traitement ne soit disponible sur le marché. Sur l'initiative du médecin investigateur, le site à Luxembourg a pu être ouvert. Le CIEC a alors pris en charge tout le support logistique et organisationnel imposé par ce projet laissant ainsi au médecin investigateur le temps nécessaire pour se consacrer aux activités cliniques.

SUCCESS STORY: le CIEC est partenaire d'ECRIN

ECRIN - *European Clinical Research Infrastructure Network* - est l'infrastructure européenne de recherche clinique dont l'objectif est de promouvoir et faciliter les études cliniques multinationales à l'échelle européenne. ECRIN est un organisme public sans but lucratif qui repose sur la connexion de réseaux nationaux de centres d'investigation clinique ou d'unités de recherche clinique en Europe, dont le Luxembourg. LIH a rejoint le projet européen «*FP7 ECRIN-Integrating Activities*» en 2012. Depuis, le Dr Nancy De Bremaeker, coordinatrice de recherche clinique au CIEC, agit en tant que correspondante européenne d'ECRIN au Luxembourg.

Implication du CIEC

- Soutien aux essais cliniques multinationaux (informations, conseil, prestation de services, communication).
- Gestion d'études cliniques au Luxembourg et en Belgique.
- Participation à différentes activités ECRIN (audits ECRIN Data Management Centre, procédures qualité ...).

Depuis 2012, le LIH a participé à 11 études ECRIN dans les domaines des maladies rares, de la pédiatrie, des dispositifs médicaux, du vaccin anti-VIH, de l'insuffisance cardiaque ou encore de l'accident vasculaire cérébral, ce qui représente un revenu contractuel de près de 1,3 Mio€. Par ailleurs, ECRIN a conféré au LIH le rôle de Lead Clinical Trial Unit pour des essais cliniques de phase II d'un nouveau médicament orphelin pour traiter la myopathie de Duchenne chez l'enfant (projet Vision-DMD).

Valeur ajoutée pour le Luxembourg

- Visibilité au niveau européen et mondial dans le domaine de la recherche clinique.
- Accès des chercheurs locaux à la recherche académique internationale.
- Accès des patients luxembourgeois à de nouveaux traitements.
- Avantage pour les programmes de recherche tels que NCER-PD et les hôpitaux (essais intégrés au registre et augmentation du recrutement via le réseau ECRIN).
- Opportunités pour l'obtention de fonds européens.

Un soutien dans chaque étape du projet clinique

Le CIEC assiste le chercheur dès les premières étapes de la rédaction du projet de recherche clinique. Ainsi, le centre conseille sur le design de l'étude, sur la méthodologie en collaboration avec le *Competence Centre for Methodology and Statistics* du LIH, et informe sur la réglementation et les délais d'obtention des autorisations. En étroite collaboration avec le médecin investigateur, le CIEC s'assure de la « faisabilité » de l'étude en analysant notamment si les équipements indispensables à la conduite du projet sont disponibles et si le médecin peut disposer d'une population suffisante de patients concernée par le projet.

Le centre conduit ensuite la phase réglementaire du projet allant des autorisations auprès du Comité National d'Éthique de Recherche et du Ministère de la Santé à la mise en place des contrats entre les différentes parties impliquées. Par ses contacts privilégiés avec les intervenants du projet comme les services de radiologie, les laboratoires d'analyse ou encore les pharmacies hospitalières, le CIEC assure la mise en place logistique. Tout au long de l'étude, l'équipe du CIEC organise les visites des patients inclus, réalise les examens demandés par le protocole, collecte les échantillons et les données et les transmet de façon sécurisée au sponsor du projet.

Au service d'une recherche de qualité

L'une des priorités du CIEC est également d'assurer et d'améliorer la qualité de la recherche clinique. Le CIEC fournit un support aux investigateurs selon les standards de qualité en place, l'équipe étant régulièrement formée aux « Bonnes Pratiques Cliniques ».

Le CIEC a également mis en place au fil des années un système de gestion de la qualité comprenant un ensemble de procédures et de formulaires à dis-

position de l'équipe mais aussi des chercheurs de l'institut. Le centre est par ailleurs certifié ISO9001.

Chaque année le CIEC organise une formation en « Bonnes Pratiques Cliniques » menée par des prestataires externes, afin que tout professionnel de santé intervenant dans la conduite d'un projet avec des participants humains soit adéquatement formé.

Une équipe polyvalente...

L'équipe comprenait à ses débuts en 2008, seulement cinq personnes. Désormais l'équipe est dirigée par le Dr Manon Gantenbein et se compose de 19 personnes dont: un *clinical research manager*, deux coordinatrices de recherche clinique, un coordinateur infirmier, sept attachés de recherche clinique et data managers, cinq infirmiers de recherche et deux assistantes administratives.

L'équipe est basée dans les locaux du LIH à Strassen. Les infirmiers de recherche sont mobiles et se déplacent à travers tout le pays afin d'effectuer les visites auprès des participants à l'hôpital, en cabinet de ville, ou au domicile des participants.

...menant des projets variés

Grâce à son réseau de plus de 70 médecins, le CIEC a été impliqué en 10 ans dans plus de 140 projets de recherche, touchant de nombreuses aires thérapeutiques: oncologie, pneumologie, maladies infectieuses...

Le CIEC est également impliqué dans la conduite d'études nationales nécessitant le recrutement de volontaires sains. Dans le cadre du *National Centre for Excellence in Research in Parkinson's Disease* (NCER-PD), coordonné par l'Université de Luxembourg et soutenu par le Fonds National de la Recherche, le CIEC assure le recrutement et l'inclusion de 800 volontaires sains. Aussi sont-ils plus de 1400 par-

ticipants en 18 mois à avoir été inclus au projet ORISCAV-LUX2 qui a pour principal objet de surveiller l'évolution de la santé cardiovasculaire de la population luxembourgeoise.

Au total, 7000 participants ont ainsi pu participer à la recherche en 10 ans et certains d'entre eux ont pu bénéficier de molécules innovantes efficaces et ayant moins d'effets secondaires que les traitements classiques.

Révolution numérique... aussi en recherche clinique

L'un des enjeux des prochaines années sera l'utilisation des nouvelles technologies au profit de la recherche clinique et des patients: consentement à distance, utilisation et partage des données médicales, identification de traitements personnalisés..., le CIEC devra se placer comme un acteur reconnu pour son expertise en recherche clinique ainsi que sa capacité à utiliser les nouvelles technologies et contribuer ainsi à la mise en place et gestion des projets de recherche clinique du futur.

Un autre enjeu prioritaire de l'unité sera la formation à la recherche clinique de nouveaux investigateurs afin de renforcer son réseau actuel et pouvoir ainsi s'associer à des projets innovants proposés par des partenaires industriels et/ou autres institutions de recherche au niveau national ou international.

En s'appuyant sur les nouvelles technologies, et par sa position centrale entre le chercheur et la clinique, le CIEC est prêt à relever les défis des prochaines années lancés par la recherche translationnelle ainsi que la médecine personnalisée et digitale. ■

Contact:

Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC)

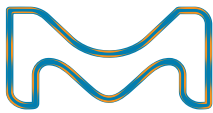
1AB rue Thomas Edison, L-1445 Strassen

Secrétariat: tania.zamboni@lih.lu,
maura.minelli@lih.lu, 26970-800 ou -889
www.lih.lu

MAVENCLAD® est indiqué chez les patients adultes pour le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par les paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).¹

Welcome to
MAVENCLAD®
INNOVATIVELY SIMPLE^{††}

Conditionnement	Prix hospitalier (EUR)
MAVENCLAD 10mg 1 comprimé	€ 2.126,-
MAVENCLAD 10mg 4 comprimés	€ 8.504,-
MAVENCLAD 10mg 6 comprimés	€ 12.756,-



†† Maximum 20 jours de traitement oral durant les 2 premières années, sans aucun traitement supplémentaire durant les 2 années suivantes.¹
1. MAVENCLAD® RCP, déc 2017

RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MAVENCLAD® 10 mg comprimés, 1 comprimé
MAVENCLAD® 10 mg comprimés, 4 comprimés
MAVENCLAD® 10 mg comprimés, 5 comprimés
MAVENCLAD® 10 mg comprimés, 6 comprimés
MAVENCLAD® 10 mg comprimés, 7 comprimés
MAVENCLAD® 10 mg comprimés, 8 comprimés

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de cladribine. Excipients à effet notoire: Chaque comprimé contient 64 mg de sorbitol.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé. Comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 8,5 mm de diamètre, portant la lettre «C» gravée sur une face et le nombre «10» sur l'autre face.

Indications thérapeutiques

MAVENCLAD® est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).

Posologie et mode d'administration

Le traitement par MAVENCLAD® doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP.

Posologie

La dose cumulée recommandée de MAVENCLAD® est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est composé de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours au cours desquels le patient reçoit 10 mg ou 20 mg (un ou deux comprimés) en une prise quotidienne unique, selon son poids corporel. Pour des précisions supplémentaires, voir les tableaux 1 et 2 ci-dessous. Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours des années 3 et 4 (voir rubrique 5.1). La réinstauration du traitement après l'année 4 n'a pas été étudiée.

Conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement

Le nombre de lymphocytes doit être:

- normal avant l'instauration du traitement par MAVENCLAD® lors de l'année 1;
- d'au moins 800 cellules/mm³ avant le second cycle de traitement de l'année 2.

Si nécessaire, le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si le retour à la normale nécessite plus de 6 mois, le patient ne devra plus recevoir MAVENCLAD®.

Répartition de la dose

La répartition de la dose totale sur les 2 années de traitement est présentée dans le tableau 1. Pour certaines tranches de poids, le nombre de comprimés pourra être différent d'une semaine de traitement à la suivante. L'utilisation de cladribine par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg n'a pas été étudiée.

Tableau 1: Dose de MAVENCLAD® par semaine de traitement selon le poids du patient au cours de chaque année de traitement

Tranche de poids	Dose en mg (nombre de comprimés de 10 mg) par semaine de traitement	
	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2
kg		
40 à < 50	40 mg [4 comprimés]	40 mg [4 comprimés]
50 à < 60	50 mg [5 comprimés]	50 mg [5 comprimés]
60 à < 70	60 mg [6 comprimés]	60 mg [6 comprimés]
70 à < 80	70 mg [7 comprimés]	70 mg [7 comprimés]
80 à < 90	80 mg [8 comprimés]	70 mg [7 comprimés]
90 à < 100	90 mg [9 comprimés]	80 mg [8 comprimés]
100 à < 110	100 mg [10 comprimés]	90 mg [9 comprimés]
110 et plus	100 mg [10 comprimés]	100 mg [10 comprimés]

Le tableau 2 montre la répartition du nombre total de comprimés par semaine de traitement au cours des différentes journées. Il est recommandé

que les doses quotidiennes de cladribine, au cours de chaque semaine de traitement, soient prises à 24 heures d'intervalle, à peu près à la même heure chaque jour. Lorsque la dose quotidienne comprend deux comprimés, les deux comprimés doivent être pris simultanément.

Tableau 2: Répartition des comprimés de 10 mg de MAVENCLAD® sur les jours de la semaine

Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

En cas d'oubli, la dose doit être prise dès que l'oubli est constaté, le jour même, suivant le calendrier de traitement.

Si la dose oubliée n'a pu être prise le jour de l'oubli, elle sera à prendre le jour suivant la fin de traitement prévue initialement (traitement prolongé d'un jour). Si deux doses consécutives sont oubliées, la même règle s'applique et la semaine de traitement devra être prolongée de deux jours.

Utilisation concomitante d'autres médicaments par voie orale

Il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de MAVENCLAD® pendant les quelques jours de traitement (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance rénale: Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min), aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été établies. Par conséquent, MAVENCLAD® est contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique: Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Bien que le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine soit considéré comme négligeable (voir rubrique 5.2), en l'absence de données, l'utilisation de MAVENCLAD® n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child Pugh > 6).

Patients âgés: Les études cliniques sur cladribine par voie orale dans la SEP n'ont pas inclus de patients âgés de plus de 65 ans; par conséquent, on ne sait pas si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. En cas d'utilisation de MAVENCLAD® chez des patients âgés, il est recommandé de procéder avec prudence, compte tenu de la fréquence potentiellement plus élevée des altérations de la fonction hépatique ou rénale, des comorbidités et de la prise d'autres médicaments.

Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de MAVENCLAD® chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

MAVENCLAD® doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être ingérés avec de l'eau et être avalés sans être mâchés. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés n'étant pas pelliculés, ils doivent être avalés immédiatement dès qu'ils sont retirés de la plaquette thermoformée et ne doivent pas être laissés posés sur une surface, ni manipulés plus longtemps que le temps nécessaire à la prise. Si un comprimé est posé sur une surface ou si un comprimé cassé ou fragmenté est sorti de la plaquette, la surface concernée en contact doit être soigneusement lavée. Le patient doit avoir les mains sèches lors de la manipulation des comprimés et les laver soigneusement après la prise.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Infection chronique active (tuberculose ou hépatite). Instauration du traitement par cladribine chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur (voir rubrique 4.5). Affection maligne évolutive. Insuffisance

rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir rubrique 5.2). Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables les plus pertinents d'un point de vue clinique qui ont été signalés chez les patients atteints de SEP ayant reçu cladribine à la dose cumulée recommandée de 3,5 mg/kg sur 2 ans au cours des études cliniques ont été la lymphopénie et le zona. L'incidence du zona a été plus élevée pendant la période où les patients présentaient une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 à 200 cellules/mm³ ou < 200 cellules/mm³) que pendant les périodes où les patients ne présentaient pas de lymphopénie de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables: Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous sont issus des données groupées des études cliniques sur la SEP au cours desquelles cladribine orale a été utilisée en monothérapie à une dose cumulée de 3,5 mg/kg. Les données de sécurité issues de ces études portent sur un total de 923 patients. Les catégories de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes: Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100, < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), Très rare (< 1/10 000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations: Fréquent: Herpès buccal, zona touchant un dermatome. Très rare: Tuberculose (voir rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique: Très fréquent: Lymphopénie. Fréquent: Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: Eruption cutanée, alopecie.

Description de certains effets indésirables particuliers

Lymphopénie: Au cours des études cliniques, 20 % à 25 % des patients traités par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine sur 2 ans en monothérapie ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année (4,0% et 11,3% de patients présentant une lymphopénie de grade 3 lors de l'année 1 et de l'année 2; 0% et 0,4% de patients présentant une lymphopénie de grade 4 lors de l'année 1 et de l'année 2). Chez la plupart des patients, un retour à un nombre de lymphocytes normal ou à une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois. Afin de réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladribine (voir rubrique 4.4) et les conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement par cladribine doivent être scrupuleusement respectées (voir rubrique 4.2).

Affections malignes: Au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patient années [0,29 événement pour 100 patient années]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patient années [0,15 événement pour 100 patient années]) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspects: La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé; Site internet: www.afmps.be; e-mail: patientinfo@afmps.be

Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, Londres E14 9TP, Royaume-Uni

NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1212/001 (1 comprimé), EU/1/17/1212/002 (4 comprimés), EU/1/17/1212/003 (5 comprimés), EU/1/17/1212/004 (6 comprimés), EU/1/17/1212/005 (7 comprimés), EU/1/17/1212/006 (8 comprimés)

REPRESENTANT LOCAL Merck nv/sa, Brusselssesteenweg 288, 3090 Overijse, Belgique

MODE DE DELIVRANCE Sur prescription médicale.

DATE D'APPROBATION DU TEXTE 12/2017

DOULEUR

Congrès WIP



Les douleurs cancéreuses: quand un traitement local s'impose **32**

Les névralgies post-zostériennes, comment les combattre **34**

Fibromyalgie: ce qui marche **35**

Le point 2018 sur le traitement pharmacologique des douleurs cancéreuses **36**



WORLD INSTITUTE OF PAIN - 9-12 MAI 2018

9^{ème} Congrès bisannuel du WIP, à Dublin: que le mal recule

C'est dans le prestigieux Convention Center de la capitale irlandaise que s'est tenu ce congrès organisé par le World Institute of Pain (9-12 mai 2018). Il n'y avait pas de révolution à espérer cette année, mais les connaissances sur les mécanismes (parfois bien différents) de la douleur avancent, les éléments d'Evidence Based Medicine en font de même pour les traitements, et la neurostimulation poursuit sa marche en avant avec des nouveautés améliorant le confort du patient.

Dr Claude Leroy

Honorio Benzon (Ecole de Médecine Feinberg de la Northwest University, USA) était un des premiers orateurs à s'exprimer dans ce congrès qui a fait le plein de médecins spécialistes de la douleur. Son exposé traitait des alternatives aux opiacés dans le traitement des syndromes douloureux chroniques de la région dorsale basse, avec ou sans radiculopathie.

Dans le cas de ces douleurs au stade aigu, les myorelaxants et les AINS peuvent être utiles, d'après Honorio Benzon.

Par contre, l'efficacité n'est plus au rendez-vous lorsque la chronicité s'installe: dans ce cas, seuls le tramadol et la duloxétine seraient de mise – et même seulement cette dernière en présence d'une radiculopathie. Les opiacés ne seraient à considérer qu'en cas de douleurs réellement invalidantes.

Duloxétine plus efficace

Dans une étude transversale randomisée, contrôlée et en double aveugle¹, la duloxétine s'est montrée significativement plus efficace que le placebo à un dosage allant jusqu'à 120 mg/j: une échelle visuelle et analogique de la douleur montrait, après 4 semaines, un score de 4,1 dans le groupe intervention et de 6,0 pour le groupe placebo, ce qui correspond à une diminution d'environ 32% de la douleur.

Effets indésirables

Les effets indésirables étaient comparables entre les deux groupes de patients, tous porteurs d'une atteinte avec douleur neuropathique à un membre inférieur.

La calcitonine nasale a été essayée sans grands succès dès 1991, ne montrant pas de différence par rapport au paracétamol voire au placebo selon les études.



La prégabaline s'est révélée décevante dans les sciatalgies aiguës ou chroniques. Dans une étude randomisée versus placebo et délivrée à raison de 150-600 mg/j, elle n'a pas montré d'efficacité particulière.

Le CRPS, à traiter d'abord en IV

Un autre domaine évoqué par l'orateur est celui du CRPS (*Complex Regional Pain Syndrome*). La calcitonine nasale a été essayée sans grands succès dès 1991, ne montrant pas de différence par rapport au paracétamol voire au placebo selon les études.

Une certaine efficacité a par contre été observée en injection IM ou SC. La stratégie recommandée dans le CRPS

consiste à débiter le traitement par des perfusions de kétamine pendant 4 jours (environ 22 mg/h/70 kg), puis de passer à une forme orale.

Les bisphosphonates (et plus particulièrement l'alendronate, le pamidronate, le clodronate et le nérédronate) seraient également utiles, eux aussi d'abord en IV. La calcitonine IM ou SC peut être envisagée en complément et si nécessaire.

La kétamine IV est bien documentée par une littérature de qualité (preuves de grade 1), et ses effets indésirables sont également bien connus. ■

Référence:

1. Efficacy of duloxetine in chronic low back pain with a neuropathic component, Schukro RP et al., *Anesthesiology* 2016 Jan;124(1):150-8



Les douleurs cancéreuses: quand un traitement local s'impose

L'anesthésiste Milan Stojanovic (Harvard) a abordé, au cours de la deuxième journée du 9^{ème} Congrès du WIP à Dublin, les principales options interventionnelles contre les douleurs cancéreuses abdominales, tant en matière d'indications et de timing que de leurs effets indésirables ou des risques associés..

Dr Claude Leroy

Le bloc du plexus cœliaque est un des traitements interventionnels les plus pratiqués en cancérologie. Après avoir été longtemps effectué à l'aveugle, il l'est actuellement à l'aide de la radioscopie, de l'endoscopie, du CT-scan, voire de l'IRM. Ce plexus correspond à l'innervation sensorielle du pancréas et des autres organes abdominaux, à l'exception du colon descendant, du rectum et des organes pelviens.

La solution neurolytique injectée contient 25 à 100% d'alcool ou 3 à 10% de phénol. Un des risques les plus fréquents est celui de traverser l'aorte ou un rein, plus particulièrement dans les cas de cancer pancréa-

tique. A noter que chaque méthode d'approche est grevée de risques analogues, dont celui d'un pneumothorax. Le guidage par CT-scan donne de meilleurs résultats que par radioscopie, tandis que l'IRM rend la procédure nettement efficace et peu invasive, comme l'a montré l'étude de Liu S. et al. en 2016.

Au bilan, le soulagement de la douleur est plus prononcé lorsque le bloc du plexus cœliaque est réalisé précocement, avant le traitement par opiacés ou lorsque les patients sont sous AINS. Par contre, le niveau de preuves est assez faible en ce qui concerne la diminution de la consommation d'opiacés. Quant aux effets indési-

rables, on note une augmentation de la douleur dans 9% des cas, une diarrhée dans 4 à 15% des cas, une hypotension orthostatique transitoire dans 1% des cas, et une complication majeure (comme une hémorragie rétropéritonéale ou un abcès pancréatique) dans 2% des cas. La radiofréquence peut constituer une alternative intéressante, avec globalement moins de risques.

Un bloc des nerfs splanchniques par voie transdiscale peut être réalisé pour les douleurs cancéreuses chroniques du haut de l'abdomen (notamment pour les cancers du bas de l'œsophage). Les complications possibles sont mineures, la diminution de la consommation d'opiacés est significative, et les résultats peuvent persister pendant plus d'un an.

Un bloc hypogastrique supérieur (au niveau du 1/3 inférieur de L5 jusqu'au 1/3 supérieur de S1) aura un effet sur les plexus urétral, testiculaire ou ovarien, le colon sigmoïde et un plexus entourant les artères iliaques communes et internes. Il se pratique donc généralement dans des cas de cancer colorectal, génito-urinaire ou gynécologique, avec un bon effet sur la douleur et sur la consommation d'opiacés per os. Les complications sont rares, les effets indésirables peu importants.

Enfin, la thérapie par administration intrathécale de médicaments (ziconotide notamment) est justifiée lorsque les autres méthodes sont inefficaces, lorsque l'espérance de vie atteint au moins 3 mois, avant tout pour les douleurs nociceptives, et pour les douleurs cancéreuses bien localisées. ■

Référence:
Interventional treatments for cancer pain, exposé du Dr Milan Stojanovic, 9^{ème} Congrès du WIP, 10 mai 2018

FASLODEX®
2 seringues pré-remplies contenant
250 mg de fulvestrant dans 5 ml de solution.
Prix Public : € 522.80

PERFORMANCE ALONE. OR TOGETHER

First line and beyond, make it count.

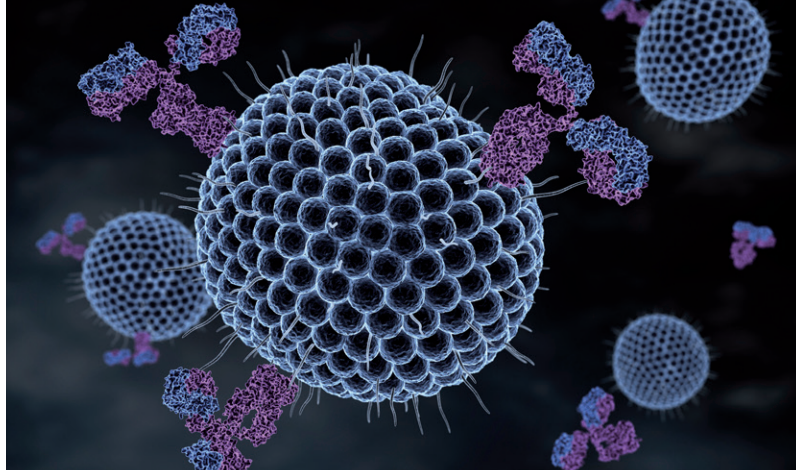
As the only endocrine therapy that directly targets and degrades the estrogen receptor (a critical driver of ER+ ABC) FASLODEX® has been proven superior over anastrozole for first line monotherapy treatment in postmenopausal women¹. Now in combination with palbociclib, FASLODEX® is your first line partner of choice to extend PFS for pre/per & postmenopausal women with ER+ ABC.²

FASLODEX®
fulvestrant

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT FasloDEX 250 mg, solution injectable. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Une seringue préremplie contient 250 mg de fulvestrant dans 5 ml de solution. Excipients à effet notoire Ethanol Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide, incolore à jaune, visqueuse. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** FasloDEX est indiqué : en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux œstrogènes, chez les femmes ménopausées ; non traitées précédemment par une hormonothérapie, ou avec une récidive pendant ou après un traitement adjuvant par un antiestrogène ou une progression de la maladie sous traitement par antiestrogène ; en association avec le palbociclib dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux (RH), négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Chez les femmes en pré- ou péri-ménopause, le traitement en association avec le palbociclib doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéïnstimuline (LHRH). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie. Femmes adultes (y compris les personnes âgées) La dose recommandée est de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale. Lorsque FasloDEX est utilisé en association avec le palbociclib, veuillez également vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du palbociclib. Avant le début et pendant toute la durée du traitement associant FasloDEX et le palbociclib, les femmes en pré/péri-ménopause doivent être traitées par des agonistes de la LHRH conformément à la pratique clinique locale. **Populations spéciales** Insuffisance rénale Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine < 30 ml/min). La sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et, en conséquence, la prudence est recommandée chez ces patientes (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Insuffisance hépatique Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes atteintes d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, comme l'exposition au fulvestrant peut être augmentée chez ces patientes, FasloDEX devra être utilisé avec précaution. Il n'y a pas de données chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 'Contre-indications', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de FasloDEX chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Mode d'administration** FasloDEX doit être administré en deux injections consécutives de 5 ml par injection intramusculaire lente dans le muscle fessier (12 minutes/injection), une dans chaque fesse (zone du fessier). Il convient de faire preuve de prudence lors de l'injection de FasloDEX au niveau du site dorso-fessier en raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent. Pour des instructions détaillées sur l'administration, voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. Grossesse et allaitement (voir rubrique 'Fertilité, grossesse et allaitement' du RCP). Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité. **Monothérapie** Cette rubrique fournit des informations basées sur tous les effets indésirables observés lors des études cliniques, des études postérieures à la mise sur le marché ou des déclarations spontanées. Sur l'ensemble des données relatives au fulvestrant en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : réactions au site d'injection, asthénie, nausée, et augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines). Dans le tableau 1, les catégories de fréquence des effets indésirables ci-dessous ont été calculées sur la base du groupe traité par FasloDEX 500 mg à partir des analyses de tolérance poolées des études qui ont comparé FasloDEX 500 mg à FasloDEX 250 mg (CONFIRM (Etude D6997C00002), FINDER 1 (Etude D6997C00004), FINDER 2 (Etude D6997C00006), et NEWEST (Etude D6997C00003)) ou de FALCON (Etude D6998C00001) seule qui a comparé FasloDEX 500 mg à l'anastrozole 1 mg. Lorsque les fréquences sont différentes entre l'analyse de tolérance poolée et FALCON, la fréquence la plus élevée est présentée. Les fréquences dans le tableau 1 ont été établies à partir de tous les effets indésirables rapportés, indépendamment de l'évaluation de la causalité par l'investigateur. La durée médiane du traitement par fulvestrant 500 mg sur l'ensemble des données (y compris les études mentionnées ci-dessus et FALCON) était de 6,5 mois. **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par Système Organe Classe (SOC). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez les patientes traitées par FasloDEX en monothérapie** Effets indésirables par système organe classe et fréquence Infections et infestations Fréquentes Infections du tractus urinaire Affections hématoïtiques et du système lymphatique Fréquentes Numération plaquettaire réduite^a Affections du système immunitaire Très fréquentes Réactions d'hypersensibilité^b Peu fréquentes Réactions anaphylactiques Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquentes Anorexie^c Affections du système nerveux Fréquentes Céphalées Affections vasculaires Très fréquentes Bouffées de chaleur^d Fréquentes Thromboembolies veineuses^e Affections gastrointestinales Très fréquentes Nausées Fréquentes Vomissements, diarrhées Affections hépatobiliaires Très fréquentes Enzymes hépatiques élevées (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines)^f Fréquentes Bilirubine élevée^g Peu fréquentes Insuffisance hépatique^h, hépatiteⁱ, gammaGT élevée^j Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquentes Rash^k Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquentes Douleurs articulaires et musculo-squelettiques^l Fréquentes Dorsalgies^m Affections des organes de reproduction et du sein Fréquentes Hémorragie vaginaleⁿ Peu fréquentes Moniliasse vaginale^o, leucorrhée^p Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquentes Asthénie^q, réactions au site d'injection^r Fréquentes Neuropathie périphérique^s, sciatique^t Peu fréquentes Hémaragie au site d'injection^u, hématome au site d'injection^v, névralgie^w Includ des effets indésirables pour lesquels l'étendue exacte de la contribution de FasloDEX ne peut être évaluée en raison de la maladie sous-jacente. ^a Le terme réactions au site d'injection n'inclut pas les termes hémaragies au site d'injection, hématomes au site d'injection, sciatique, névralgie et neuropathie périphérique. ^b L'événement n'a pas été observé dans les études cliniques majeures (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour l'estimation de la valeur. Elle est calculée à 3/560 (ou 560 est le nombre de patients des études cliniques majeures), ce qui correspond à la catégorie de fréquence « peu fréquent ». ^c Includ : arthralgies, et, moins fréquemment, douleurs musculo-squelettiques, myalgies et douleurs dans les extrémités. ^d La catégorie de fréquence diffère entre les données de tolérance poolées et FALCON. ^e Cet effet indésirable n'a pas été observé dans FALCON. ^f Description des effets indésirables sélectionnés Les descriptions incluent ci-dessous des effets indésirables de 228 patientes ayant respectivement reçu au moins une (1) dose de fulvestrant et de 232 patientes ayant reçu au moins une (1) dose d'anastrozole, dans l'étude de phase III FALCON. ^g Douleurs articulaires et musculo-squelettiques Dans l'étude FALCON, le nombre de patientes ayant rapporté un effet indésirable de douleurs articulaires et musculo-squelettiques a été de 65 (31,2%) et de 48 (24,1%) respectivement dans les bras fulvestrant et anastrozole. Sur les 65 patientes du bras Fulvestrant, 40% (26/65) ont rapporté des douleurs articulaires et musculo-squelettiques au cours du premier mois de traitement et 66,2% (43/65) au cours des 3 premiers mois de traitement. Aucune patiente n'a rapporté d'événements de grade CTCAE ≥ 3 ou ayant nécessité une réduction de la dose, une interruption du traitement ou l'arrêt du traitement en raison de ces effets indésirables. ^h Traitement en association avec le palbociclib Le profil de sécurité global du fulvestrant lorsqu'il est utilisé en association avec le palbociclib est basé sur les données de 517 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH-positif, HER2-négatif dans l'étude randomisée PALOMA3 (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20%) tous grades confondus signalés chez les patientes recevant du fulvestrant en association avec le palbociclib étaient la neutropénie, la leucopénie, les infections, la fatigue, la nausée, l'anémie, la stomatite, la diarrhée et la thrombocytopénie. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (≥ 2%) étaient la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, les infections, l'augmentation du taux d'ASAT, la thrombocytopénie et la fatigue. Le tableau 2 rapporte les effets indésirables de PALOMA3. La durée médiane de l'exposition au fulvestrant était de 11,2 mois dans le bras fulvestrant + palbociclib et de 4,9 mois dans le bras fulvestrant + placebo. La durée médiane de l'exposition au palbociclib dans le bras fulvestrant + palbociclib était de 10,8 mois. **Tableau 2 Réactions indésirables basées sur l'étude PALOMA3 (N=517) Classes de systèmes d'organes Fréquences Termes préférentiels** **FasloDEX + Palbociclib (N=345) FasloDEX + placebo (N=172) Tous grades n (%) Grade ≥ 3 n (%) Grade ≥ 3 n (%) Infections et infestations Très fréquent Infections^a 163 (47,2) 11 (3,2) 54 (31,4) 5 (2,9) Affections hématoïtiques et du système lymphatique Très fréquent Neutropénie^b 287 (83,2) 228 (66,1) 7 (4,1) 1 (0,6) Leucopénie^c 183 (53,0) 105 (30,4) 9 (5,2) 2 (1,2) Anémie^d 102 (29,6) 12 (3,5) 22 (12,8) 3 (1,7) Thrombocytopénie^e 78 (22,6) 8 (2,3) 0 (0,0) 0 (0,0) Peu fréquent Neutropénie fébrile^f 3 (0,9) 3 (0,9) 1 (0,6) 1 (0,6) Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent Diminution de l'appétit^g 55 (15,9) 3 (0,9) 14 (8,1) 1 (0,6) Affections du système nerveux Très fréquent Dysgueusie^h 23 (6,7) 0 (0,0) 5 (2,9) 0 (0,0) Affections oculaires Fréquent Augmentation de la sécrétion lacrymaleⁱ 22 (6,4) 0 (0,0) 2 (1,2) 0 (0,0) Vision trouble^j 20 (5,8) 0 (0,0) 3 (1,7) 0 (0,0) Sécheresse oculaire^k 13 (3,8) 0 (0,0) 3 (1,7) 0 (0,0) Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent Epistaxis^l 23 (6,7) 0 (0,0) 3 (1,7) 0 (0,0) Affections gastro-intestinales Très fréquent Nausée^m 117 (33,9) 0 (0,0) 48 (27,9) 1 (0,6) Stomatiteⁿ 97 (28,1) 2 (0,6) 22 (12,8) 0 (0,0) Diarrhées^o 81 (23,5) 0 (0,0) 33 (19,2) 2 (1,2) Vomissements^p 65 (18,8) 2 (0,6) 26 (15,1) 1 (0,6) Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent Alopecie^q 62 (18,0) 0 (0,0) 11 (6,4) 0 (0,0) Eruption cutanée^r 58 (16,8) 2 (0,6) 11 (6,4) 0 (0,0) Fréquent Sécheresse cutanée^s 21 (6,1) 0 (0,0) 2 (1,2) 0 (0,0) Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent Fatigue^t 142 (41,2) 8 (2,3) 50 (29,1) 2 (1,2) Fièvre^u 44 (12,8) 1 (0,3) 9 (5,2) 0 (0,0) Asthénie^v 26 (7,5) 0 (0,0) 9 (5,2) 1 (0,6) Investigations Fréquent Augmentation des ASAT^w 26 (7,5) 10 (2,9) 9 (5,2) 3 (1,7) Augmentation des ALAT^x 20 (5,8) 6 (1,7) 6 (3,5) 0 (0,0) ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; N/n = nombre de patientes ; ^a Les termes préférentiels (PT) sont répertoriés selon le dictionnaire MedDRA 17.1. ^b Le terme infections inclut tous les PT de la classe de systèmes d'organes infections et infestations. ^c Le terme neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie, neutrophiles diminués. ^d Le terme leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie, globules blancs diminués. ^e Le terme anémie inclut les PT suivants : anémie, hémoglobine diminuée, hématoците diminuée. ^f Le terme thrombocytopénie inclut les PT suivants : thrombocytopénie, numération plaquettaire diminuée. ^g Le terme stomatite inclut les PT suivants : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, gène oropharyngé, douleur oropharyngée, stomatite. ^h Le terme éruption cutanée inclut les PT suivants : éruption cutanée, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée papuleuse, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption cutanée toxique. **Description des effets indésirables sélectionnés** Neutropénie Chez les patientes recevant du fulvestrant en association avec le palbociclib dans l'étude PALOMA3, une neutropénie tous grades confondus a été rapportée chez 287 patientes (83,2%), une neutropénie de grade 3 étant signalée chez 191 patientes (55,4%) et une neutropénie de grade 4 étant signalée chez 37 patientes (10,7%). Dans le bras fulvestrant + placebo (n = 172), une neutropénie de n'importe quelle classe a été signalée chez 7 patientes (4,1%), une neutropénie de grade 3 a été signalée chez 1 patiente (0,6%). Aucun cas de neutropénie de grade 4 n'a été rapporté dans le bras fulvestrant + placebo. Chez les patientes recevant du fulvestrant en association avec le palbociclib, le temps moyen du premier épisode de neutropénie de n'importe quel grade était de 15 jours (entre 13 et 317) et la durée moyenne de neutropénie de grade ≥ 3 était de 7 jours. Une neutropénie fébrile a été signalée chez 0,9% des patientes recevant du fulvestrant en association avec le palbociclib. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir détails ci-dessous. **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EU/ROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrogeacties@afag-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: www.medic.lu/activites/pharmacie-medicament/index.html **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca UK Limited Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/03/269/001 EU/1/03/269/002 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 11-2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu> - NS ID LU-0068-RD12/2017-LB**

1. Roberson JFR et al. *Lancet* 2016; 388:2997-3005. 2. Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:425-39

Les névralgies post-zostériennes, comment les combattre



La professeure Andrea Nicol (service d'anesthésiologie, Centre médical de l'Université du Kansas) a abordé, au cours du 9^{ème} Congrès du WIP à Dublin, le traitement (hors opiacés) de la douleur liée à diverses neuropathies au travers d'une revue exhaustive de la littérature. Tiré de son exposé, le point sur les névralgies post-herpétiques.

Dr Claude Leroy

Le revue inclut des études prospectives, randomisées, contrôlées, clairement définies comme étant réalisées en double aveugle, et qu'il est possible de retrouver via les bases de données Cochrane, PubMed et SCOPUS. La douleur neuropathique était de type chronique et concernait des adultes, les critères primaires d'évaluation étant l'intensité de la douleur, le statut fonctionnel et la proportion de patients répondant au traitement. Pour resituer la problématique de la névralgie post-herpétique, Andrea Nicol rappelle qu'elle se développe par réactivation du virus Herpes zoster après une certaine latence, et que son incidence est d'environ 2 cas/1.000 personnes (500.000 cas par an aux Etats-Unis). Les patients de moins de 40 ans sont rarement touchés, tandis que le risque s'élève à 50% au-delà de 70 ans. Les traitements possibles incluent des non-opiacés pas tous approuvés par la FDA (*off label*). La revue a sélectionné les études les plus pertinentes parmi plus de 1.600 références trouvées dans la littérature.

La *prégabaline* (approuvée), à 150-200 mg/j au minimum, soulage généralement dès 1,5 à 3,5 jours de traitement. 50% des patients rapportent une diminution de l'intensité de la douleur supérieure à 50% (contre

20% pour le placebo). L'effet est dose-dépendant jusqu'à 600 mg/j, et la qualité de vie est améliorée par le traitement (sommeil, humeur, etc).

La *gabapentine* (non approuvée aux USA), à une dose minimale de 1,2-1,8 g/j, réduit la douleur en 1 à 2 semaines, avec ici aussi une amélioration de la qualité de vie. Le NNT (nombre nécessaire à traiter) s'établissait à 3,2 dans la revue. D'autres stabilisateurs de membrane non approuvés dans cette indication, comme l'*oxcarbazépine* et le *lévétiracétam*, ne disposent pas encore d'études en suffisance pour en tirer une conclusion définitive, mais ils semblent prometteurs.

La *nortriptyline* (*off label*), la *désipramine* (*off*) et l'*amitriptyline* (*on*) semblent quasi équivalentes en termes d'efficacité. La douleur s'atténue dans les deux semaines environ, indépendamment de toute éventuelle symptomatologie dépressive. De l'*amitriptyline* topique a été essayée, mais elle ne s'avère pas plus efficace qu'un placebo. Les SSRI ont été peu étudiés jusqu'ici. La *fluoxétine* (*off*, à 20-60 mg/j) réduit la douleur, mais moins fort que la désipramine.

Le *tramadol* (*off*) est efficace dans les 14 jours, à une dose comprise entre 50 et 200 mg/j. Par contre, les AINS n'apportent aucun soulagement réel dans

l'état actuel des connaissances, et il en va de même pour le *lorazépam*.

Le magnésium se montre efficace en perfusion IV, mais seulement pendant le temps de cette perfusion. Le *dextrométhorphan* et la *mémantine* sont inefficaces.

En application locale

La *capsaïcine* (*on*) a été testée en topique fortement dosé (8%). Les résultats sont mélangés mais généralement favorables après 2 semaines, avec une durée d'efficacité allant jusqu'à 12 semaines. Un dosage nettement plus faible (< 0,075%, avec 4 applications/j) donne des résultats après 4 semaines.

Quid des patchs contenant de la *lidocaïne* à 5% (*on*) ? Quatre RCT ont démontré leur efficacité, en les appliquant 12 heures par jour. Jusqu'à 3 patchs peuvent être placés en même temps. Quant à la *kétamine* topique, elle n'a délivré aucun résultat probant. Par ailleurs, deux études montrent que la toxine botulique en injection intradermique peut réduire la douleur en l'espace d'une semaine, ainsi que le besoin d'opiacés jusqu'à 12 à 16 semaines.

Enfin, l'oratrice signale que la recherche actuelle se porte notamment sur l'association *nortriptyline/gabapentine*, qui semble particulièrement efficace. ■

Référence:

1. Alternatives to Opioids in the Pharmacologic Management of Chronic Pain Syndromes: A Narrative Review of Randomized, Controlled, and Blinded Clinical Trials.



Fibromyalgie

Fibromyalgie: ce qui marche

La fibromyalgie est une bouteille à encre depuis de nombreuses années. Faute d'une compréhension claire des mécanismes pouvant l'expliquer et, aussi, à cause d'une influence certaine d'éléments psychologiques dans l'intensité des symptômes rapportés, les théories foisonnent autant que les livres et autres débats publics. Une revue de la littérature présentée au 9^{ème} Congrès du WIP à Dublin fait le point sur les traitements disponibles hors morphiniques.

Dr Claude Leroy

La fibromyalgie représente le deuxième trouble «rhumatologique» en termes de prévalence (2 à 8% de la population générale), derrière l'arthrose. Difficile à traiter et à garder sous contrôle, son traitement pharmacologique comprend une diversité de médicaments, tant en *on* qu'en *off label*.

Dans une revue américaine publiée fin de l'année dernière, sept études de qualité ont montré que la *prégabaline* (on label) était plus efficace contre la douleur que le placebo, pour une dose quotidienne supérieure à 300 mg. Si cette observation est statistiquement significative, il n'en demeure pas moins que la taille de l'effet pourrait ne pas être «cliniquement significative» entre les groupes, explique Andrea Nicol (Kansas).

La *gabapentine* (off label), un autre stabilisateur de la membrane, n'a fait l'objet que d'une seule RCT, portant sur 150 patients, et avec une dose comprise entre 1,2 et 2,4 g/j. Le résultat est analogue à celui observé pour la *prégabaline*.

La *duloxétine* (on), qui inhibe la recapture de la monoamine, a bénéficié de 12 RCT. Neuf d'entre elles ont montré une efficacité supérieure au placebo à raison de 30 à 120 mg/j, et des améliorations ont été constatées sur le plan de l'humeur et du fonctionnement physique. Quant au *milnacipran* (on), neuf RCT sur dix ont délivré des résultats significativement positifs, mais avec une réduction de la douleur restant cependant modérée. La qualité de vie était cependant améliorée, tout comme le sommeil.

La fibromyalgie représente le deuxième trouble «rhumatologique» en termes de prévalence (2 à 8% de la population générale), derrière l'arthrose.

Du côté des antidépresseurs, les tricycliques délivrent des résultats mitigés. L'*amitriptyline* semble atténuer la douleur plus fortement que le placebo, mais sans que l'observation soit statistiquement significative. A noter toutefois que la posologie (10-75 mg/j) était inférieure à celle habituellement prescrite dans la dépression. Quant aux IRS, qui ont fait l'objet de très peu d'études dans cette indication, il s'avère que la *fluoxétine* est efficace à raison de 20 mg/j. La *paroxétine* à libération contrôlée (12,5-62,5 mg/j) l'est également, mais après 12 semaines de traitement.

Dans le domaine des myorelaxants, la *cyclobenzaprine* (off) était efficace dans deux RCT sur trois, et le *cari-soprolol*, sous réserve de quelques limites des études réalisées, réduit la couleur en association avec la *caféine* et le *paracétamol*.

La *kétamine IV* (off, 30 minutes, 0,5 mg/kg) est un peu supérieure au *midazolam* (groupe contrôle). La *mé-mantine* (off, 20 mg/j pendant 6 mois) semble plus efficace.

L'association *tramadol/paracétamol* (off) n'a fait l'objet que d'une étude de bonne qualité. L'efficacité était au rendez-vous, la taille de l'effet s'élevant à 12 sur une échelle visuelle analogue allant de 0 à 100. La dose moyenne utilisée dans cette étude était de 37,5/325 mg 4x/j. Aucun effet par contre pour un AINS étudié, l'*ibuprofène*. Des injections IV de *lidocaïne* ont été essayées, sans plus de succès. Quant à la *prednisone*, la seule étude réalisée montrait une aggravation de la douleur au fil du temps.

Une RCT réalisée au sujet des *cannabinoïdes* montre un effet significatif à 4 semaines. Des résultats positifs sont également notés pour les associations *prégabaline/duloxétine*, *fluoxétine/amitriptyline*, et *ibuprofène/alprazolam*. ■

Le point 2018 sur le traitement pharmacologique des douleurs cancéreuses

Les patients veulent-ils guérir de leur cancer ? Oui, sans doute. Mais à bien les écouter, leur demande la plus importante consiste à ne pas souffrir ou, en tout cas, à ce que les douleurs soient suffisamment limitées pour leur permettre de vivre aussi normalement que possible. Bart Morlion (UZ Leuven, Belgique) a abordé, au cours du 9^{ème} Congrès du WIP, ce qu'il faut retenir actuellement sur le plan de la stratégie pharmacologique dans ce contexte délicat.

Dr Claude Leroy

Avant de décider d'un traitement Antidouleur, il faut réaliser une évaluation globale, multidimensionnelle du cas présenté, estime Bart Morlion. Et de rappeler ensuite qu'auparavant les antidouleurs utilisés en oncologie correspondaient à trois groupes: les AINS, les opiacés, et divers produits antineuropathiques, adjuvants ou atypiques. S'y ajoutent actuellement des produits comme les cannabinoïdes ou le curcuma, qui font l'objet de diverses études. En tout cas, *«il faut espérer que nous allons enfin passer des guidelines GOFSAT à des recommandations de type EBM»*, déclare l'orateur dans un sourire – GOFSAT signifiant *Good old folks sitting around a table*. En fait, l'OMS a élaboré en... 1986 une échelle décisionnelle à trois niveaux, non validée, sans mise à jour, et bien trop réductrice dans l'état actuel des connaissances et des possibilités thérapeutiques. De plus, elle ne se base que sur l'intensité de la douleur, et pas sur son type (nociceptif, nociplas-

tique, neuropathique et/ou inflammatoire). Ceci dit, de nombreuses autres guidelines ont été élaborées, notamment en Europe. Mais la majorité d'entre elles se basent également sur celles de l'OMS. Les choses avancent cependant, avec l'apparition de la notion de douleur cancéreuse chronique dans la dernière mise à jour de l'ICD (11), avec des sous-catégories en fonction de la cause de la douleur (chirurgie, radiothérapie, traitement par bisphosphonates etc).

Les effets indésirables des AINS sont bien connus et, à terme, ils peuvent être plus importants en termes de morbidité et de mortalité que ceux des opiacés. Il convient donc, chez les patients cancéreux comme chez d'autres, de prescrire la plus faible dose efficace et pendant la plus courte durée possible.

Bart Morlion affirme qu'on utilise de plus en plus le métamizole ou la dipyronne à l'UZ Leuven (Belgique). On évoque un risque d'agranulocytose, mais le risque réévalué s'élève à envi-

ron 1 cas/1 million de traitements. Un risque donc relativement insignifiant. Que penser, in fine, des opiacés ? Il convient de se rappeler qu'il s'agit de médicaments très puissants, et qu'ils agissent sur presque tous les systèmes corporels, d'où une vaste gamme d'effets indésirables possibles (y compris endocriniens). *«Ils restent cependant la pierre angulaire du traitement de la douleur cancéreuse»*, estime l'orateur. Aucune étude randomisée n'a encore montré une différence significative entre morphine, oxycodone et hydromorphone. A noter que les opiacés pourraient être utilisés à faibles doses en alternative à la codéine ou au tramadol dans les douleurs de grade II. Plus précisément, en alternative aux opiacés faibles, une dose limitée d'un opiacé puissant peut être envisagée en combinaison avec un analgésique non morphinique. L'efficacité serait d'ailleurs meilleure.

Une synthèse intéressante et récente sur l'usage des opiacés dans la douleur chronique est téléchargeable gratuitement sur le site de l'*European Journal of Pain* ⁽¹⁾.

Les douleurs neuropathiques, qui peuvent s'observer chez des patients cancéreux en phase post-chirurgicale notamment. Les différents traitements possibles ont été discutés dans les autres articles couvrant ce congrès du Dublin. Quant aux corticostéroïdes, Bart Morlion les considère globalement comme une arme de dernier recours, et qu'il convient de démarrer à un dosage élevé avant de diminuer progressivement la posologie. Enfin, la kétamine doit être considérée dans les douleurs mal contrôlées. La dose standard s'élève à 100 mg/24 h via une pompe à perfusion, pendant trois jours si l'efficacité est au rendez-vous. Dans le cas inverse, essayer 300 mg/24h, voire 500 mg/24h. ■

Référence:

1. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management, O'Brien et al., Eur. J. Pain 21 (2017) 3-193
www.europeanpainfederation.eu/news-letter/published-books/



forxiga
(dapagliflozin)



DON'T WAIT. MOTIVATE

Diminution de la pression artérielle^{1†}



Diminution à 24 semaines par rapport
à la valeur initiale



Perte de poids à 24 semaines par rapport à la valeur initiale



Diminution à 24 semaines par rapport à la valeur initiale



Nutrition artificielle

Un illustre patient nourri au moyen d'une sonde: l'empereur allemand, souffrant d'un cancer du pharynx:

«Berlin, 14. Juni. Abends. Dr. Mackenzie erklärte dem Fürsten Bismarck, die Krankheit des Kaisers habe jetzt ihre letzte Periode erreicht und er habe keine Hoffnung mehr auf die Erhaltung des Kranken. Bismarck dankte dem englischen Arzte für seine große Aufopferung. Der Krebs hat alle inneren Theile des Halses ergriffen unb gelingt die künstliche Ernährung vermittelst der Sonde den Aerzten nicht mehr. Der Kronprinz hatte heute Nachmittag, in Gegenwart der Kaiserin, eine längere Unterredung mit dem Kaiser» (Luxemburger Wort, 15 juin 1888).

Les sondes ne passaient plus, le cancer du pharynx obstruait la gorge – le Kaiser Frédéric III de mourir le 15 juin, le jour de la parution de l'article dans la presse luxembourgeoise.

Situation au Luxembourg

A Luxembourg une situation assez dramatique alerta les médecins en 1913:

«Ettelbrück. 6. Febr. (Sich selbst die Zunge ausgeschnitten.) Der Zimmermann Federspiel litt in letzter Zeit bedeutend an Geistesstörung. Als er am Sonntag sich nach der Frühlmesse nach Hause begeben, wurde er derart vom Wahnsinn erfaßt, daß er ein Messer ergriff und sich die Zunge ausschnitt. Der Unglückliche mußte sofort nach dem Hospital transportiert werden. Seine Pflege ist recht schwierig. Die Nahrung muß ihm mittels Kunsteinrichtung zugeführt werden» (Luxemburger Bürgerzeitung, 8 février 1913).

La prolongation de la vie suscita de tout temps des discussions houleuses, les débats les plus âpres portant sur les moyens employés pour atteindre le but - ces moyens dérobant régulièrement le patient de toute sa dignité. «Die Lebensverlängerung um jeden Preis dient nur dazu, das Gewissen der Ärzte und des Pflegepersonals zu beruhigen, verlängert aber nur das Leiden und Sterben des Patienten» (d'Letzeburger Land, 6 juillet 1984).

Dr Henri Kugener

Les premières sondes gastriques étaient faites en métal précieux que tout orfèvre pouvait façonner – Avenzoar (1126–1162), médecin arabe de Séville du 12^e siècle, d'introduire une sonde en argent dans l'oesophage dans un cas de cancer de l'oesophage, en 1598 le venitien Cappivaccus de se servir d'une vessie animale adaptée sur un tube métallique en argent qu'il introduisit, tout comme Fabricius de Aquapendente en 1617, par voir nasale – un accès contournant la luette, évitant donc les hauts de coeur et les régurgitations. En 1644 le médecin

flamand Jean-Baptiste Van Helmont (1580-1644) d'introduire une sonde gastrique en cuir. En 1790 le chirurgien londonien John Hunter (1728-1793) réussit à nourrir un patient pendant 19 jours au moyen d'une sonde consistant en une spirale métallique enveloppée d'une peau d'anguille. Ces sondes étaient toutes entachées du risque de perforation et de leur introduction douloureuse. Ce n'est qu'avec l'invention de la gomme arabique par Goodyear en 1839 et la fabrication de sondes flexibles que l'alimentation artificielle entra dans une phase réaliste.

Federspiel survécut à sa mutilation, comme il ressort de cet article:

«Ettelbrück. 22. Dez. Dem Zimmermann Federspiel wurde in einer der letzten Nächte eine Partie zum Trocknen aufgehängter Wäsche aus dem hinter seiner Wohnung gelegenen Garten entwendet» (Luxemburger Wort, 22 décembre 1914).

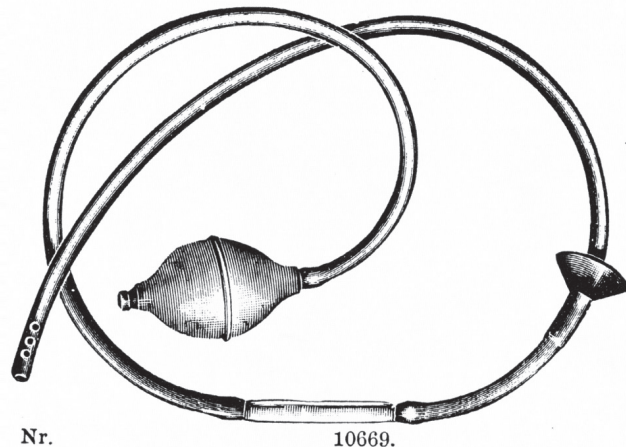
Quels aliments administrer?

En 1914 l'alimentation artificielle était à ses tout débuts. Les sondes étaient là, mais quoi administrer? La chasse était ouverte, une fortune attendait le commerçant habile! Voici la réponse autrichienne:

«Sensationnelle Erfindung eines Wiener Gelehrten. Auf der siebenten Tagung der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Wien, hielt vorige Woche Herr Prof. Dr.

Stejskal, der bekannte Primarius des Spitales der Barmherzigen Brüder in Wien, einen sehr interessanten Vortrag über eine neue Art der künstlichen Ernährung. Während die bisher gebräuchlichen Arten der künstlichen Ernährung, wenn sie ihren Zweck

erfüllen soll, einen tiefgehenden Eingriff, wie Anlegung von Fisteln am Magen oder Darm zur Einführung der Nahrung, nötig machen oder zur quälenden Anwendung der Magen-sonde zwingen, besteht die Erfindung des auf dem Gebiete der Stoffwech-



Sonde anglaise, Katalog Medicinisches Waarenhaus Berlin, 1910 p.214

Cycle de formation en nutrithérapie et micronutrition



Formation sur deux années, ouverte aux professionnels du monde médical, pharmaceutique et paramédical, à toute personne déjà diplômée en nutrition ou nutrithérapie, et sur dossier à toute personne témoignant d'un intérêt pour les matières enseignées.

6 matinées de formation par an, couvrant la théorie et les bases fondamentales, la physiopathologie ainsi que des cas cliniques concrets, avec validation des connaissances en fin de cycle.

Pour inscriptions et informations:
info@lint.lu - www.lint.lu

Avec le soutien de
l'Association d'Enseignement
Post-Universitaire (AEPU)

AEPU
ASSOCIATION D'ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE

Président:
Docteur Patrick Tabouring



Thématiques enseignées: bases de la micro-nutrition, pathologies du vieillissement, risques cardio-métaboliques (obésité, diabète), nutrition et cerveau, immunonutrition, pathologies cardiovasculaires, nutrition et activité physique, nutrithérapie de la femme, nutrition et cancer, stress oxydatif, etc.

- Enseignants sélectionnés, reconnus pour leur maîtrise des thématiques traitées.
- Initiative luxembourgeoise en partenariat avec les centres de référence reconnus sur le plan international.

selforschung bekannten Arztes in der Ausnutzung der großen Oberfläche der Haut zum Einbringen der Nahrung in den Körper. Man kennt wohl auch andere Methoden der künstlichen Ernährung, so die Zufuhr der Nährstoffe durch Klysmen oder Infusionen in die Blutgefäße, doch sind diese Methoden bezüglich des Effektes nicht befriedigend, da infolge der ungenügenden Resorptionsverhältnisse die Ausnutzung stark beeinträchtigt ist oder, wie bei den Infusionen in die Blutbahn, einseitig nur eine Zuckerlösung zugeführt werden kann, wobei die zuführbare Menge keineswegs zu einer dauernden Ernährung hinreicht. Jede einseitige Ernährung, auch wenn sie durch den Mund aufgenommen wird, wirkt auf die Dauer schädlich, da ein Uebermass eines einzelnen Nährstoffes statt der gewohnten Zusammensetzung der Nahrung aus Eiweiß, Fett und Kohlehydraten, reizend wirkt und Störungen des Stoffwechsels verursacht. Mit Recht fordert daher Prof. Stejskal, daß auch die künstliche Ernährung sich in ihrer Zusammensetzung möglichst der gewöhnlichen Nahrung anpassen muss. Daß man Fett durch die Haut einbringen kann, ist eine bekannte Tatsache. Für Eiweiß und Kohlehydrate (Zucker) ist aber die Haut unter gewöhnlichen Verhältnissen undurchlässig. Es bedurfte langer Versuche, um ein Verfahren zu finden, mit dem auch diese beiden unentbehrlichen Nährstoffe in einen solchen Zustand gebracht werden können, daß sie von der Haut durchgelassen werden und im Organismus zur Verwertung kommen» (Luxemburger Wort du 14.10.1927).

Je raccourcis la citation, elle ressemble à une arnaque, à de la publicité tapageuse. La pâte proposée par le professeur portait un nom tout à fait évocateur, le «Dinutron» fabriqué par la firme viennoise Sanabo-Chinoin. Le produit fut refusé par les malades qui trouvaient la crème peu esthétique



Défense de mourir,
Sterben verboten,
Vietato morire.

– le produit ne trouva pas le marché qu'il avait (peut-être) mérité. L'inventeur du produit, le Pr Charles François de Steyskal était né à Sokoly en Moravie (act. Sokolí en Tchéquie) le 28 janvier 1872; il est mort à Vienne le 11 avril 1945.

Peu de succès donc avec sa crème nutritive. Une crème régénératrice de la peau par contre, inventée par lui et vendue sous le nom de TOKALON, sembla avoir fait le bonheur de nos arrière-grand-mères. Nous avons trouvé une vingtaine de réclames dans la presse luxembourgeoise des années 1932/1934, titrées «Schöne Grossmütter» – des grand-mères au teint frais! Les droits exclusifs avaient été acquis pour une somme fabuleuse. Au cours d'essais faits dans des hôpitaux sur des femmes de 60 à 70 ans, les rides furent supprimées en six semaines – le produit existe toujours, soit dit entre parenthèses. Le parallélisme entre osmothérapie sérieuse et commercialisation tapageuse pour un produit de beauté m'a semble valoir cette petite excursion.

Du refus de nourriture

«Les prisonniers ont mis à la mode cette tendance à refuser toute espèce d'aliment pour obliger l'autorité à leur accorder ce qu'ils désirent. Nous avons dit tout à l'heure qu'en Angleterre on respecte à ce point la liberté individuelle qu'il est défendu aux gardiens de la prison et au service médical de tenter sur

le prisonnier récalcitrant l'alimentation artificielle. Mais en France, on fait passer avant toute autre considération les raisons d'humanité qui nous font un devoir de tout tenter pour sauver la vie de notre prochain, même lorsqu'il s'agit de désespérés qui veulent à tout prix se donner la mort, même lorsqu'il s'agit d'un criminel dont les jours sont comptés et qui, dans quelques heures, va subir la peine capitale. Il n'est pas rare de voir les médecins, dans les asiles d'aliénés, alimenter artificiellement les fous qui pratiquent la grève de la faim. Dans ces cas d'alimentation artificielle on se sert d'une sonde œsophagique, qui consiste à introduire par le nez, lorsque la mâchoire se tient obstinément fermée, une sonde de caoutchouc contenant des aliments que l'on fait pénétrer dans l'œsophage ou même dans l'estomac assez profondément pour que le jeûneur volontaire ne puisse pas les en extraire. Le patient, du reste, s'il ne s'agit pas d'un de ces malheureux qui ont perdu l'usage de la raison, trouve l'opération si pénible qu'il finit toujours par se résigner à manger comme tout le monde pour ne plus avoir à subir l'approche du médecin armé de l'horrible sonde nasale» (L'Indépendance luxembourgeoise, 14 août 1920).

Une sonde détournée de sa fin première

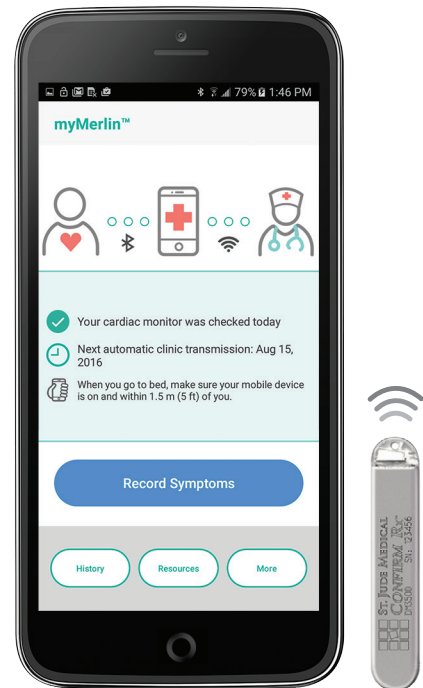
Terminons sur une sonde gastrique employée à une fin inattendue: «Deux jeunes gens de Mareau causaient ensemble; l'un interpella son camarade et lui fit cette proposition: Si tu veux avaler cette pièce de cent sous, je te la donne. Aussitôt dit, aussitôt fait. Le jeune homme mis au défi avale la pièce; mais la pièce s'arrête environ au tiers de l'œsophage, et le parieur, à moitié suffoqué, est amené en toute hâte à l'hôtel-Dieu d'Orléans. A l'aide d'une sonde œsophagique, le docteur a réussi à faire descendre les 5 fr. dans l'estomac. Ils y sont encore.» (Gazette du Grand-Duché de Luxembourg, 21 juillet 1878). ■



THE WORLD'S FIRST SMARTPHONE-ENABLED INSERTABLE CARDIAC MONITOR

The Confirm Rx™ ICM is the world's first insertable cardiac monitor that combines a quick and minimally invasive procedure with Bluetooth® wireless technology, allowing patients to connect using their own mobile device.

Learn more at SJM.com



Confirm Rx™
Insertable Cardiac Monitor

Abbott

The Corporate Village, Da Vincilaan 11 Box F1, 1935 Zaventem, Belgium, +32 2 774 68 11
SJM.com

St. Jude Medical is now Abbott.

Brief Summary: Prior to using these devices, please review the User's Manual for a complete listing of indications, contraindications, warnings, precautions, potential adverse events and directions for use.

Bluetooth is a registered trademark of Bluetooth SIG, Inc.

™ Indicates a trademark of the Abbott group of companies.

© 2018 Abbott. All Rights Reserved.

28316-EM-CFM-0217-0004c(2) | Information contained herein intended for audiences from outside the United States only.

Dubrovnik, entre histoire et science-fiction



S'il est une destination qui a le vent en poupe, c'est bien la Croatie. Et plus particulièrement Dubrovnik, splendide ville côtière, qui monopolise quasiment le flux touristique. Plusieurs bateaux de croisières y débarquent quotidiennement des milliers de visiteurs d'un jour, avides de découvrir ce petit bijou fortifié. Dubrovnik est marqué par l'histoire, et sert aussi de nos jours de cadre à d'autres histoires, celle du septième art.

Par Charles – Corporate Odyssey

La Perle de l'Adriatique

Comme toute ville côtière digne de ce nom, Dubrovnik est une ville fortifiée. Une partie de ses 1 940 mètres de remparts datant du Moyen Âge surplombent les flots, alors que le reste la protégeait des invasions terrestres. La balade au sommet de ceux-ci vous offrira aussi une très belle vue sur le fort voisin de Lovrijenac, ou Saint Laurent, aussi surnommé le Gibraltar de Dubrovnik.

Au centre s'étend la vieille ville, un dédale de ruelles en dénivelé qui entourent la rue Stradun, ancien lit d'une rivière qui, une fois asséchée, unit les deux villes slaves de Dubra-

va et romaines de Ragusium au XV^e siècle. Côté port, l'horloge datant de 1444 surplombe de ses 35 mètres l'église de Saint Blaise et la statue souriante de Marin Držić, dramaturge du XVI^e siècle. Devant l'église, se tient la colonne Orlando, fier symbole de l'indépendance et de la liberté de l'état depuis 1418.

En remontant à gauche, vous trouverez la Cathédrale de l'Assomption. Construite sur une ancienne basilique byzantine du VII^e siècle, les ajouts s'y sont succédés au cours des siècles jusqu'au tremblement de terre de 1667. Elle fut alors reconstruite en style baroque en collaboration avec des architectes romains.



Entre les deux bâtiments sur votre droite, face au palais du Recteur, oeuvre gothique avec des reconstructions baroques et de la Renaissance, s'étale le marché Gundulićeva Poljana, ancien marché de victuailles, et grand pourvoyeur actuel de fruits tranchés et de produits locaux aux touristes pressés et/ou assoiffés.

A l'opposé près de la porte Pile, se trouve le musée franciscain de la pharmacie qui depuis 1317 rassemble

de nombreux manuels liés au bonheur dans la «communauté conjugale» et à la recherche des élixirs d'éternelle jeunesse. En face se dresse la fontaine Onofrio, du nom de son constructeur Onofrio della Cava de Naples en 1438. Hélas partiellement détruite en 1667, elle ne fut jamais complétée, mais reste le point de rencontre des amoureux dubrovnicois.

Si vous désirez prendre de la hauteur, le téléphérique vous permettra de bénéficier d'une vue plongeante sur les toits de Dubrovnik et sur la côte et l'île de Lokrum. Si le cœur vous en dit, tentez à vos risques et périls de monter à pied, mais gare à vous, même les locaux montent en téléphérique et ignorent donc le chemin à prendre.

Silence, on tourne

La popularité de Dubrovnik a fait un bond de 60 000 touristes supplémentaires annuels grâce à la série *Game of Thrones*, dont elle est la plus visitée des sites de tournage devant Reykjavic et Belfast. La Perle de l'Adriatique y joue le rôle de «Port-Réal» («*King's Landing*» en VO), capitale fictive des sept royaumes de la série de HBO. Le succès est tel, que des tours dédiés ont été mis en place dans cette ville classée au patrimoine de l'UNESCO. Même si certains lieux ont été digitalement embellis, voire carrément agrandis, vous retrouverez facilement les traces de vos héros, comme par exemple le fort Lovrijenac, qui hé-

berge le donjon rouge et la salle du trône de fer. Par contre, ne comptez pas y croiser de dragons.

Les fans de Star Wars y trouveront aussi leur compte, puisque dans l'épisode 8, la rue Stradun, ainsi que le surplomb de Dubrovnik ont été transformés en casino interstellaire de Canto Blight.

Robin des Bois quitta même un temps la forêt de Sherwood pour Dubrovnik, et la rumeur court que le prochain James Bond y serait en partie tourné. Pour des tours (en anglais) passionnés et passionnants: www.dubrovnik-private.tours/

Aux alentours

Comme toutes les perles, Dubrovnik se caractérise aussi par sa petite taille. Ainsi, il est facile d'en faire le tour quasi complet en deux jours et de visiter ensuite quelques joyaux des alentours:

- Ston et ses 5.5 km de murailles datant aussi du XIV^e siècle.
- L'île de Korcula, et la cathédrale Saint Marco, lieu de naissance présumé du navigateur et explorateur Marco Polo.
- L'Arboretum de Trsteno – monument de l'architecture horticole, à 20 km de Dubrovnik.

Au Montenegro voisin, les bouches de Kotor, le plus grand fjord méridional d'Europe et l'îlot artificiel créé par des marins au XV^e siècle avec des rochers et des épaves, où se trouve *Gospa od Skrpjela*, une charmante église, Notre

Dame des Rochers, dédiée au culte de la Vierge et accessible uniquement en barque.

De nombreuses merveilles sont à découvrir au Montenegro et en Croatie. Si vous avez le permis bateau, libre à vous de parcourir la côte à votre aise alternant visite culturelle et baignade dans une crique isolée.

Le gîte et le couvert

A Dubrovnik, les restaurants et tavernes pullulent. Le choix est vaste selon les budgets et les goûts. Néanmoins non loin de la fontaine Onofrio sur la droite, se cache le restaurant Proto, une référence en termes de produits de la mer, tels que la salade de poulpe ou le risotto à l'encre de seiche. Si vous désirez plutôt manger





en extérieur sans être sous le nez des passants, optez plutôt pour le restaurant du Pucic Palace, La Capella. Ce restaurant en terrasse situé au-dessus du bar à vin Razonoda est aéré, calme à tel point que l'on en oublie le flot de touristes fourmillant dans les rues avoisinantes. De surcroît, dans le bar au rez-de-chaussée on y sert d'excellents vins locaux, encore peu commercialisés en Europe. Bien qu'il s'agisse

d'un restaurant d'hôtel cinq étoiles, il ne vous en coûtera pas plus cher qu'à Luxembourg.

Des bars se sont aussi ouverts en dehors des remparts sur les rochers où un apéritif avec vue sur Lokrum se révèle très agréable.

Les hôtels et appartements sont nombreux dans les vieilles villes et les environs. Néanmoins, le Pucic Palace et l'hôtel Saint Georges dans la vieille

ville sont des valeurs sûres.

Loger en dehors de la ville ne pose pas de problème du fait du réseau de bus dense et peu onéreux, plus pratique que de se garer sur place. En plus, si vous choisissez des activités plus récréatives (jet ski, buggy, voile,...), vous éviterez le trafic matinal dû aux bus de croisiéristes. De beaux hôtels de vacances alliant piscine et plage entourent la vieille ville, tels que le Rixos, le Valamar President ou le Sun Gardens, pour ne citer que le haut du panier.

Quand y aller?

Dubrovnik est une ville à taille humaine. Mieux vaut y aller en début ou fin de saison pour profiter du climat plus favorable que chez nous, soit entre mi-octobre et fin-mars. Et si vous y êtes en pleine saison, la vieille ville n'est assaillie qu'à partir de 9h et reçoit moins de croisiéristes le dimanche. ■

Pour plus d'informations:
info@corporate-odyssey.com

CORPORATE
ODYSSEY

LOCATION DE VILLA

DES VACANCES POUR TOUS

T: +32 63 57 29 69
E: [INFO@CORPORATE-ODYSSEY.COM](mailto:info@corporate-odyssey.com)
WWW.CORPORATE-ODYSSEY.COM



Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé doivent être attentifs aux effets indésirables suivants : LIXIANA 15 mg : LIXIANA 30 mg : LIXIANA 60 mg, comprimés pelliculaires. COMPOSITION : Lixiana 15 mg : chaque comprimé pelliculaire contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosylate). Lixiana 30 mg : chaque comprimé pelliculaire contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosylate). Lixiana 60 mg : chaque comprimé pelliculaire contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosylate). - FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé pelliculaire. - INDICATIONS : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et/ou de l'EP chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et de l'EP (ETV) : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément. Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEV) et la prévention de la récurrence d'ETEV, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque thrombotiques (par exemple : antécédents d'AVC et de l'embolie systémique) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque persistants ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. Dans la FANV et les ETEV, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (clearance de la créatinine [CrCl] de 15 à 50 ml/min) ; poids < 60 kg ; traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) suivants : ciclosporine, diltiazem, érythromycine ou kétoconazole. Synthèse de la posologie dans la FANV et les ETEV (TVP et EP) : Dose recommandée : 60 mg en 1 seule prise par jour. Dose recommandée chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : Insuffisance rénale : Modérée ou sévère (CrCl de 15 à 50 ml/min) 30 mg en 1 seule prise par jour ; Poids faible (< 60 kg) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Inhibiteurs de la P-gp (Ciclosporine, diltiazem, érythromycine, kétoconazole) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Oubli d'une dose : En cas d'oubli d'une dose de Lixiana, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain ; la dose présente en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre deux fois la dose prescrite le même jour pour compenser une dose oubliée. Retards du traitement par Lixiana : Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEV. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. Retards par Lixiana : De Antivitamine K (AVK) Lixiana : Arrêter l'AVK et commencer le traitement par Lixiana lorsque l'INR (International Normalized Ratio) est ≤ 2,5. De Anticoagulants oraux autres que les AVK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) à Lixiana : Arrêter le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban et commencer le traitement par Lixiana au moment prévu de la prochaine dose de l'anticoagulant oral. De Anticoagulants parentéraux à Lixiana : Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément. Anticoagulants par voie sous-cutanée (Héparine, fondaparinux) : arrêter l'anticoagulant sous-cutané et commencer le traitement par Lixiana au moment de la prochaine dose prévue de l'anticoagulant sous-cutané. Héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse : arrêter la perfusion et commencer le traitement par Lixiana 4 heures plus tard. Retards du traitement de Lixiana : De Lixiana à Antivitamine K (AVK) : Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante lors du relais de Lixiana par un AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée pendant le relais par un autre anticoagulant. Option par voie orale : chez les patients recevant une dose de 60 mg, administrer une dose de Lixiana de 30 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Des patients recevant actuellement une dose de 30 mg en une prise par jour ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée à sévère (CrCl de 15 à 50 ml/min), poids faible ou administration concomitante de certains inhibiteurs de la P-gp, administrer une dose de Lixiana de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Les patients ne doivent pas recevoir une dose de charge d'AVK afin d'obtenir rapidement un INR stable compris entre 2 et 3. Il est recommandé de tenir compte de la dose d'entretien de l'AVK et du fait que le patient reçoit ou non antérieurement un AVK ou d'utiliser un algorithme valide de traitement par AVK guidé par l'INR conformément à la pratique locale. Une fois un INR ≥ 2,0 atteint, le traitement par Lixiana doit être arrêté. Chez la majorité des patients (85 %), un INR ≥ 2,0 doit pouvoir être atteint dans les 14 jours de traitement concomitant par Lixiana et AVK. Après 14 jours, il est recommandé d'arrêter Lixiana et de continuer à ajuster la dose d'AVK pour obtenir un INR compris entre 2 et 3. Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de mesurer l'INR au moins 3 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne de Lixiana afin de minimiser l'effet de Lixiana sur les mesures de l'INR. Le traitement concomitant par Lixiana et AVK peut augmenter jusqu'à 46 % la valeur de l'INR mesuré après la dose de Lixiana. Option par voie parentérale : arrêter le traitement par Lixiana et administrer un anticoagulant par voie parentérale et l'AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Une fois un INR stable ≥ 2,0 atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK. De Lixiana à Anticoagulants oraux autres que les AVK : Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant non-AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. De Lixiana à Anticoagulants parentéraux : Ces agents ne doivent pas être administrés simultanément. Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant parentéral au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Pour des particularités : Évaluation de la fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clearance de la créatinine (CrCl) chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Lixiana afin d'exclure les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (CrCl < 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée de Lixiana chez les patients ayant une CrCl de 15 à 50 ml/min (30 mg en une seule prise par jour) et chez les patients ayant une CrCl > 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et de décider de l'utilisation de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments). La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (CrCl en ml/min) pendant le développement clinique de Lixiana était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante : Pour la créatinine en µmol/l : ((123 - (140 - âge [ans]) × poids [kg] (× 0,85 pour les femmes)) / (créatinémie [µmol/l]) Pour la créatinine en mg/dl : ((140 - âge [ans]) × poids [kg] (× 0,85 pour les femmes)) / (72 × créatinémie [mg/dl]) Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la CrCl des patients avant et pendant le traitement par Lixiana. Insuffisance rénale terminale : Les patients présentant une insuffisance rénale terminale (CrCl < 15 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (CrCl de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. L'utilisation de Lixiana n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (CrCl < 15 ml/min) ou sous dialyse. Insuffisance hépatique : L'utilisation de Lixiana est contre indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

Lixiana n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Lixiana doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/AST > 2 x LSN) ou > 1,5 x LSN étaient exclus des études cliniques. Lixiana doit donc être utilisé avec prudence dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Lixiana. Poids : Chez les patients pesant < 60 kg, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Patients âgés : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Sexe : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Administration concomitante de Lixiana avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) : Chez les patients recevant de façon concomitante Lixiana et les inhibiteurs de la P-gp suivants : ciclosporine, diltiazem, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Lixiana doit être utilisé avec prudence avec l'artémisinine, l'artémisinine combinée ou le véloprim. Utilisation de Lixiana avec d'autres inhibiteurs de la P-gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Lixiana chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible. CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cardiaque ou cérébrale récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracranienne, hémorragie intracutane connue ou suspectée, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracraniales ou intracutaneuses. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (enoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de relais du traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Grossesse et allaitement : EFFETS INDÉSIRABLES : La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans deux études de phase III menées chez 21 105 patients présentant une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) et 8 232 patients présentant une ETEV (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE). L'exposition moyenne à l'edoxaban 60 mg incluant la dose d'entretien de 30 mg était de 2,5 ans chez les 7 012 patients de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et de 251 jours chez les 4 118 patients de l'étude Hokusai-VTE. Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg sur la base des termes évalués par un comité d'arbitrage étaient l'hémorragie des tissus mous sous-cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable le plus fréquent (6,0 %) dans l'étude Hokusai-VTE seulement. Les saignements peuvent survenir dans tous les sites/organes et peuvent être sévères, voir liste des effets indésirables fréquents de l'edoxaban : anémie, rash et anomalies du bilan hépatique. La liste des effets indésirables rapportés dans les deux études pilotes de phase II menées chez des patients présentant une ETEV (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE) et une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) combinées pour les deux indications, par classe de systèmes d'organes et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/1 000, < 1/100) ; très rare (< 1/1 000). La fréquence indétectable (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Fréquent : Anémie, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie buccale/pharyngée, nausées, élévation de la bilirubine, élévation des gamma-glutamyl-transférases, hémorragie des tissus mous sous-cutanés, rash, prurit, hématurie macroscopique/hémorragie urinaire, hémorragie vaginale, hémorragie au site de ponction, anomalies du bilan hépatique. Peu fréquent : Hypersensibilité, hémorragie intracutane, hémorragie conjonctivale/sclérale, hémorragie intracutane, autres hémorragies, hémiparésie, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, urticaire, hémorragie du site opératoire. Rare : Réaction anaphylactique, éosinophilie, hémorragie sous arthroscopie, hémorragie péricardique, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges), hémarthrose, hémorragie sous durale, hémorragie périopératoire. Il Les taux de mortalité sont basés sur la population féminine des études cliniques. Des saignements viraux ont été rapportés fréquemment chez les femmes âgées de moins de 50 ans, tandis qu'ils ont été peu fréquents chez les femmes de plus de 50 ans. Description de certains effets indésirables : En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Lixiana peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les hémorragies) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro-intestinal, gingivite) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple, en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie ou de vision floue, de saignement de gencives et d'état de choc hémorragique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après utilisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent tout effet indésirable suspecté voir : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1000 Bruxelles, www.afmps.be, ad@medicines.gov.be, www.bfmg.de, TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48b, 81379 Munich, Allemagne – SUR PRESCRIPTION MÉDICALE – DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 Août 2016

NOUVEAU

en anticoagulation

LIXIANA®

INDIQUÉ* DANS:

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FANV et d'un ou plusieurs facteurs de risque
- Traitement de la TVP et de l'EP**
- Traitement et prévention de la récurrence de TVP et d'EP**

Seul LIXIANA® combine:

- Efficacité prouvée vs warfarine^{1,2}
- Réduction supérieure des saignements majeurs (FANV) et cliniquement significatifs (TEV) vs warfarine bien contrôlée^{1,2,***}
- Une prise par jour dans toutes les indications³

Lixiana® 60 mg
comprimés pelliculaires
bimémbranaires
édoxaban
28 comprimés pelliculaires
de 60 mg/120 mg
28 édoxaban

une prise par jour

Lixiana®
edoxaban

* chez les patients adultes ** après au moins 5 jours d'utilisation d'anticoagulant parentéral *** En cas de FANV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 était l'incidence des saignements majeurs adjusés par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée. Dans le cas de la TVP, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude Hokusai-TEV était l'incidence des saignements cliniquement significatifs adjusés (comprenant les saignements majeurs et les saignements non-majeurs cliniquement significatifs) par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée.

Références:

1. Giugliano RP et al. NEJM 2013;369(22):2093-2104. 2. The Hokusai-VTE Investigators. NEJM 2013;369(15):1406-1415. 3. LIXIANA®, résumé des caractéristiques du produit, 12 août 2016. FANV: fibrillation auriculaire non valvulaire; EP: embolie pulmonaire; TVP: thrombose veineuse profonde; TEV: Thrombo-Embolie Veineuse.



L'ivresse du pouvoir

Arts, intrigues politiques, guerres, amours contrariées, destins qui basculent... Ce superbe roman historique récompensé par les plus grands prix retrace les premiers pas de la dynastie des Médicis, et nous rappelle aussi la brutalité et la vigueur créatrice de la Renaissance.

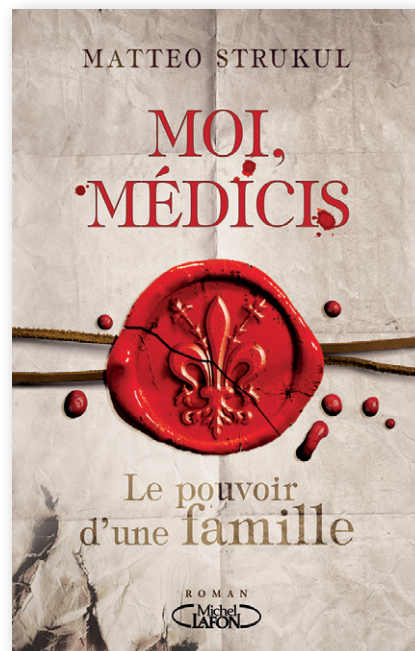
Evy Werber

Florence, 1429. À la mort de Jean de Médicis, homme d'État florentin respecté de tous et fondateur de la banque des Médicis, ses fils Cosme et Laurent prennent sa succession.

Mais nombreux sont ceux qui s'opposent à ces nouveaux maîtres de la ville et mettent tout en œuvre pour faire basculer leur destin...

Les deux frères sauront-ils unir leurs forces face à l'ennemi commun pour protéger leur famille, ou se laisseront-ils enivrer par le pouvoir ?

Ce beau roman historique a reçu le Prix Bancarella (décerné notamment à Ernst Hemingway, Michael Connelly et Ken Follett). ■



Révélation française

Laure Manel est enseignante dans le Maine-et-Loire. La Délicatesse du homard, son premier roman, a connu un incroyable succès. Elle est la révélation en littérature française.



Alors qu'il s'apprête à vivre le plus beau moment de sa vie avec la naissance de sa fille, Antoine est confronté au plus horrible des drames: la mort de sa femme durant l'accouchement.

Anéanti par la perte de celle qu'il aimait plus que tout, Antoine a du mal à créer du lien avec son bébé jusqu'à ce qu'il embauche Rose, une pétillante jeune femme à l'irrépressible joie de vivre, pour s'occuper du nourrisson.

Parviendra-t-elle à aider Antoine à se révéler comme père et à se reconstruire ? ■

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

- > des livres, *Moi, Médicis*, *Le pouvoir d'une famille*, de Matteo Strukul
- > des livres, *La Mélancolie du Kangourou*, de Laure Manel

Merci aux éditions Michel Lafon.

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu

(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)



Pour vos patients

Une sélection d'événements qui pourraient intéresser vos patients, en partenariat avec **Letz be Healthy**.

Lieu: Alvisse Parc Hôtel
Inscriptions:
myriam.pirretz@hopitauxschuman.lu

port détaillé (mémoire, concentration, attention)

- Kinésithérapie
- Ergothérapie
- Abonnement fitness - entraînement individuel encadré sur machines

Tél.: +352 40 144 22 33
13 rue Michel Rodange
L-2430 Luxembourg-ville
zithaaktiv@zitha.lu



Exposition «Souffle de vie» – Ecole d'Art Contemporain de Luxembourg

Du 11 juin au 23 juillet 2018

Espace Artime de l'Hôpital Kirchberg,
1^{er} étage, Aile Nord

Exposition «Evolution» d'Antoinette Goniva

Du 8 juin au 30 juillet 2018

Espace Artime, accueil de la ZithaKlinik



13^{ème} Journée d'étude de la Clinique Bohler

**Vendredi 12 octobre 2018
de 8h30 à 17h00**

Thème: Environnement et santé: agir aujourd'hui pour les générations futures



Ateliers de relaxation, de stabilisation émotionnelle

Chaque mardi de 13h30 à 15h30
Salle de conférence au 1^{er} étage du site CHL Maternité

Mardi 10 juillet 2018

Atelier de psycho-oncologie présenté par V. Grandjean et A. Meulemans

Mardi 7 août 2018

Atelier de psycho-oncologie présenté par V. Grandjean et A. Meulemans



Fitness fir Kapp a Kierper Programme d'entraînement individualisé

- Entraînement de la mobilité et de la mémoire (MobilFit* ou NeuroFit*)
- Suivi psychologique individuel
- Soutien de l'indépendance (Appui)
- Bilan neuropsychologique avec rap-



Kurse in der Schwangerschaft:

Geburtstvorbereitung

Itzig: Beginn jeweils ab August, September und Oktober

Yoga für Schwangere

Fortlaufender Kurs in Itzig: jeweils freitags

Fit for 2

Fortlaufender Kurs in Itzig: ab dem 04.07 jeweils dienstags

Kurse nach der Geburt:

Rückbildung

Itzig: ab dem 04.07 jeweils dienstags

Yoga

Itzig: entsprechend der Nachfrage

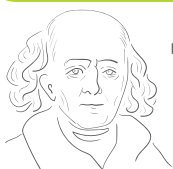
Kurse mit Babys und Kleinkindern:

Babymassage (1-6 Monate)

Grosbous: ab dem 19.07. jeweils donnerstags (5 Termine)

Le meilleur de l'homéopathie unitaire chez votre pharmacien préféré

ROCAL
GROUPE LEHNING
**30 ans de
savoir-faire**



Samuel Hahnemann

Créé par des pharmaciens en 1986 et racheté par les Laboratoires Lehning en 1993, le Laboratoire homéopathique Rocal met à disposition des patients et professionnels de santé son savoir-faire traditionnel et artisanal depuis 30 ans.

C'est au sein de son unité basée à Paris intramuros en France que Rocal fabrique une large gamme de spécialités homéopathiques remboursées ou non.

ROCAL
GROUPE LEHNING
**un service
dédié**

**Les médicaments
Rocal sont livrés
partout au
Luxembourg**

. Quotidiennement

si disponible en stock

. Sous 24 heures

si non disponible en stock, et sous 48 heures si préparations spéciales.

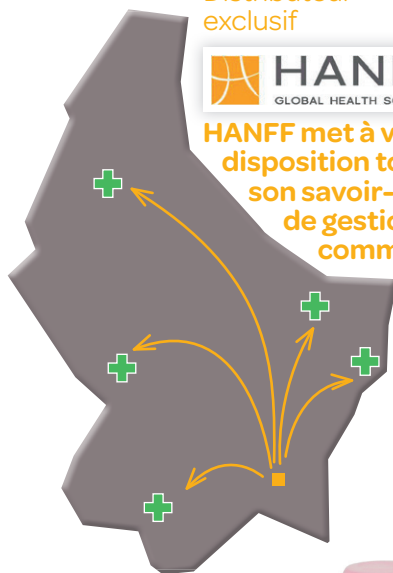


Réalisation de préparations magistrales,
dont les dilutions Korsakoviennes
dans les meilleurs délais.

Distributeur
exclusif



**HANFF met à votre
disposition tout
son savoir-faire
de gestion des
commandes.**



ROCAL
GROUPE LEHNING
**une large
gamme
de souches
et formes
galéniques**

Le Laboratoire Rocal fabrique artisanalement plus de 1000 souches, des plus connues aux plus rares, des souches introuvables ailleurs, tout en respectant les exigences des normes pharmaceutiques : GMP et GDP, Pharmacopées européennes, contrôles réguliers de l'ANSM française.

En plus d'un large choix de souches, Rocal propose de nombreuses formes galéniques :

- Tubes doses,
- Tubes granules,
- Solutions buvables en gouttes (60 ml, 125 ml et 250 ml).
- Suppositoires,
- Ampoules buvables,
- Triturations,
- Comprimés,
- Pommades.

**La tradition de l'homéopathie unitaire au service
des patients et professionnels de santé.**

**100% de
nos médicaments
fabriqués en**



FRANCE

Offre réservée aux pharmacies du Grand Duché



www.lehning.com

JUILLET 2018

Mardi 10/07 de 17h à 18h**Les mardis en neurosciences**Lieu: Salle R2 B du CHL CentreThème: Traitement des troubles anxieux par la réalité virtuelle: Du laboratoire au cabinetOrateur: Pr Ch. PullInfo: www.chl.lu

SEPTEMBRE 2018

Lundi 10/09 de 8h15 à 8h45**Chest Consensus Meeting**Lieu: Salle de staff de l'unité 40, CHLThème: Syndrome d'apnées du sommeil et tabacOrateur: Dr K. Abou HadmanInfo: www.chl.lu**Mardi 19/09 de 8h15 à 9h15****Réunions Mucoviscidose & Maladies Associées**Lieu: Salle de staff U40, 4^e étage, CHLThème: Mise en route de l'étude MucoAirOrateur: S. GarnierInfo: www.chl.lu

OCTOBRE 2018

Mercredi 03/10 de 13h à 17h**Colloques médico-sportifs**Lieu: Amphithéâtre CHLThème: Tendinopathie et actualités thérapeutiquesOrateur: Pr J.F. KauxInfo: www.chl.lu**FORZATEN/HCT®****Lundi 08/10 de 8h15 à 8h45****Chest Consensus Meeting**Lieu: Salle de staff de l'unité 40, CHLThème: Nouveautés dans l'asthmeOrateur: Dr C. CharpentierInfo: www.chl.lu**Mercredi 10/10 de 8h15 à 9h15****Réunions Mucoviscidose & Maladies Associées**Lieu: Salle de staff U40, 4^e étage, CHLThème: Evaluation de l'Orkambi – cas cliniqueInfo: www.chl.lu**Vendredi 12/10****13^{ème} Journée d'Etude**Lieu: Alvisse Parc HôtelThème: Environnement et santé: agir aujourd'hui pour les générations futuresOrateur(s): Mme M. Chevalier,

Pr P. Martin, M Ph. Perrin

Info: secrétariat de rédaction:

(+ 352) 263339002 –

myriam.pirretz@hopitauxschuman.lu– www.cbk.lu**BELSAR®****Samedi 20/10 de 8h à 15h****Colloques médico-sportifs**Lieu: Amphithéâtre CHLThème: SLKS Symposium 2018

Organisé par SLKS

Info: www.chl.luN°104 - JUILLET 2018
Semper
LUXEMBOURG**Rédacteur en chef**

Dr Eric Mertens

drmertens@dsb.lu**Secrétaire de rédaction**

Françoise Moitroux

fmoitroux@dsb.lu**Directrice artistique**

Nathalie Ruykens

nruykens@dsb.lu**Rédaction web**

Céline Buldgen

cbuldgen@dsb.lu**Photographe Semper**

Michel Brumat

Ont collaboré à ce numéroM. Alexandre, Dr M. Gantenbein,
A. Keilmann, Dr H. Kugener, Dr C. Leroy,
Dr S. Steil, Samuel, E. Werber**Production et impression**

Sacha Design s.à.r.l.

contact@sacha.luSemper Luxembourg est
imprimé sur du papier certifié
issu de la gestion responsable
des forêts.www.dsb.lu

Les articles, photos, dessins et autres illustrations de la partie rédactionnelle de Semper ne comportent pas de publicité. Les mentions d'entreprises ou de produits figurent à titre documentaire. Les articles, photos et dessins ainsi que les opinions et les publicités sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs ou annonceurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont réservés pour tous pays.

dsb
communication**DSB Communication s.a.**

Société anonyme au capital de 31.000 €

Adm. dél.: Dr Corinne Rosman

25, rue de Waltzing

L-8478, Eischen

R.C.S. Luxembourg B 110.223

Autorisation d'établissement N°123743

Chargées de relations

Micheline Legrand

Tél. +32 475 306 311

mlegrand@dsb.lu

Roseline Lhote

Tél. +352 691 22 99 22

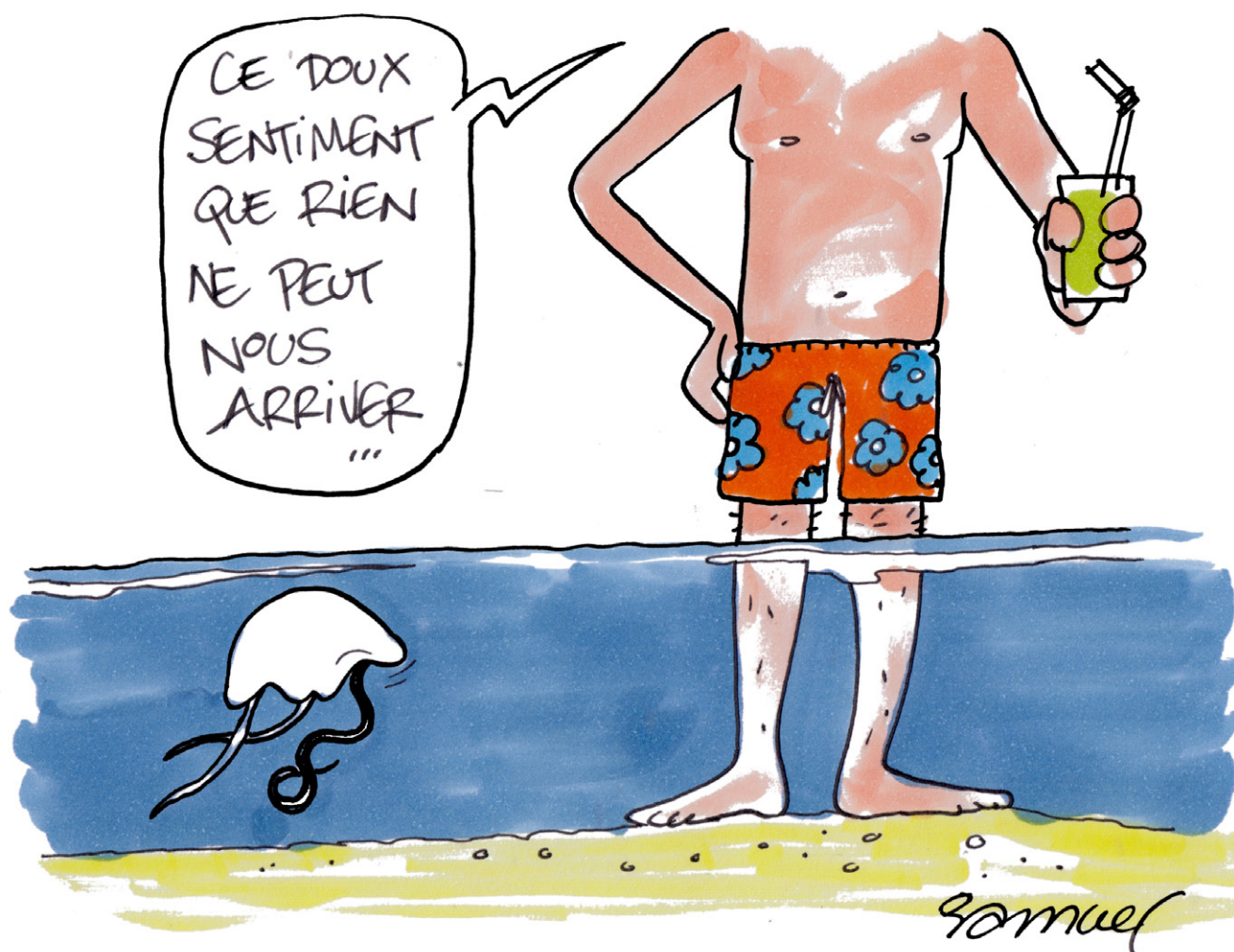
rlhote@dsb.lu**Directeur général**

Dr Eric Mertens

Tél. +352 27 86 01 87

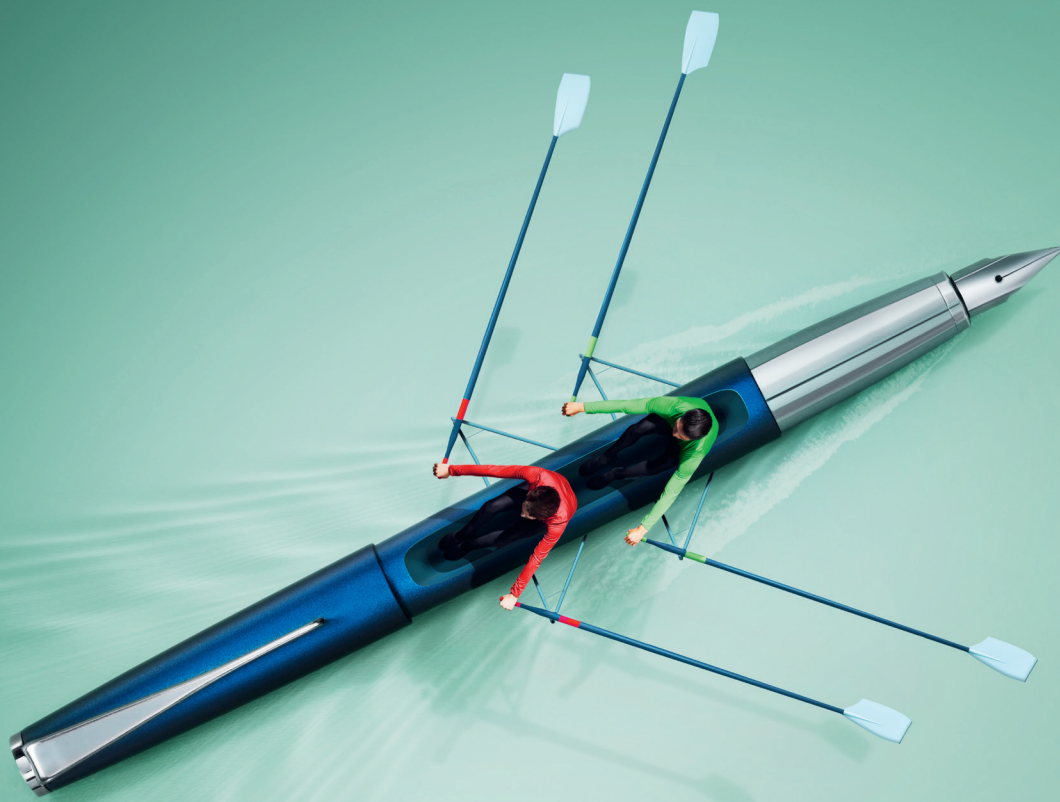
drmertens@dsb.lu

LES VACANCES, LOIN DES DOULEURS DU QUOTIDIEN



DANS UN MONDE QUI CHANGE

AVANCER AVEC LE BON PARTENAIRE C'EST ESSENTIEL



VOTRE CONSEILLER ENTREPRISE

Flexible et disponible, il s'implique pour la réussite de votre société.

C'est un véritable partenaire au quotidien pour vos besoins professionnels et privés.

En agence, au 42 42-2000 et sur bgl.lu



**BGL
BNP PARIBAS**

La banque
d'un monde
qui change



10
years
Generation Xarelto®
2008-2018