

Semper

LUXEMBOURG

LÉSIONS FRONTIÈRES DU SEIN:
quelle prise en charge diagnostique
et thérapeutique ?

CONGRES

61st ASH Annual Meeting
& Exposition

ACTU



Réception de Nouvel
An des pharmaciens

RECHERCHE

Le LIH coordonne la phase clinique d'un
vaccin thérapeutique contre le VIH

PRÉVENTION

Nouvelle campagne du Ministère
de la Santé

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

L'euthanasie d'avant-guerre

DIAMICRON® 60mg



CASINO 2000 - MONDORF-LES-BAINS

2^{ème} ÉDITION DU
SALON
LETZ BE HEALTHY

SALON PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SAMEDI 23 MARS 2019 de 14h à 19h30

Programme des conférences en page 11

▼ 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 (rDNA). 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 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, lipatrophy 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-afmps.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.

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

Fiasp®

GET UP TO SPEED



A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®^{1,2}

* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).¹

1. SmPC Fiasp®, Apr 2018.

2. 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 Pharmacokinetic 2017;56:551–559

BE/FIA/0318/0032 – 01 OCT 2018

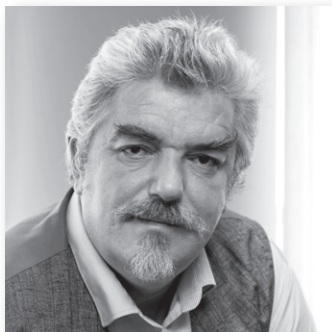


SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0–6.0	71–108	No adjustment
>6.0	>108	+1

comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment]. Uncommon: hypersensitivity, lipodystrophy [including lipohypertrophy, lipatrophy 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-afmps.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.

Tout faussaire sera puni...



Ceux qui n'ont pas grandi avec l'euro se souviennent de la mise en garde qui figurait autrefois sur les billets de banque. En France, outre la référence au Code Pénal, les candidats à la contrefaçon risquaient les travaux forcés à perpétuité. Plus tard, les travaux forcés ont cédé leur place à la réclusion criminelle, et plus tard encore à trente ans de réclusion et trois millions de francs d'amende.

De même, en Italie ou encore en Albanie, dans les années 60, on étendait la peine à tout le circuit: «La loi punit les fabricants et les vendeurs de faux billets». Ce qui ne peut que nous rappeler le dialogue de Michel Audiard, dans *Le cave se rebiffe*, où le dialogiste de génie fait dire au Dabe, interprété par Jean Gabin, que «Les bénéfices, ça se divise, les réclusions, ça s'additionne!». Enfin, au Luxembourg à la fin des années '40, le prix à payer pour la contrefaçon de bons de caisse était aussi au menu: les travaux forcés de 15 à 20 ans.

Quel rapport avec la médecine, nous direz-vous? Nous y venons.

Avec les enjeux suscités par la mondialisation et l'essor parfois incontrôlé du commerce électronique, on pourrait tendre à oublier que tout comme on n'imprime pas des billets de banque dans sa cave, on ne délivre pas de médicament sans y être habilité.



Que l'on ne se méprenne pas: la vente en ligne de médicaments peut être un service de qualité, mais il est important qu'elle s'effectue sous le contrôle d'un pharmacien identifiable. Comme c'est d'ailleurs le cas chez nous. La meilleure preuve en est aussi que c'est au pharmacien qu'incombe le dernier contrôle du médicament avant sa délivrance, comme nous l'évoquons dans ce numéro au sujet de la mise en place actuelle, au Luxembourg, des mesures de lutte contre la falsification.

Le rappeler à nos patients est sans aucun doute utile.

Dr Eric Mertens



L'et 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

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

qui sont éligibles à un traitement
systémique²

COMPLETE AND DURABLE SKIN CLEARANCE¹

1 PATIENT SUR 2 ATTEINT ET MAINTIENT UN PASI 100 AVEC DÉJÀ DES DONNÉES JUSQU'À 3 ANS¹

Tremfya	PP TVA incl.
100 mg solution injectable	€ 2.114,09



Tremfya®
(guselkumab)

Le premier et seul anticorps
monoclonal humain qui inhibe
spécifiquement IL-23.³

▼ 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 en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1 λ), 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. **INFORMATIONS CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **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. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir rcp. **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 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 ; voir rcp). **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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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:** Infections 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:** Erythème 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:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: 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. Tremfya est fourni dans une boîte contenant une seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: 1 ml de solution dans une seringue préremplie en verre assemblée dans un stylo prérempli avec un système automatique de protection de l'aiguille. Tremfya est disponible dans une boîte contenant un stylo prérempli ou dans un étui contenant 2 stylos préremplis (2 boîtes de 1). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beersse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 2 stylos préremplis. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 26/11/2018. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Cette information est destinée aux professionnels de la santé dans le but de leur fournir des informations sur Tremfya. Cette information vous est proposée pas Janssen.

Téléphone: 0800 93 377 • **E-mail:** janssen@jacob.jnj.com • **Internet:** www.janssen.com/belgium

1. Griffiths C.E.M. et al. Poster Presentation Fall Clinical Dermatology 2018; 2. RCP Tremfya; 3. Blauvelt A. et al. JAAD 2017; 76: 405-17.

Janssen-Cilag NV

janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

Dans ce numéro

8 ACTU

- p. 8 Réception de Nouvel An des pharmaciens
- p. 12 LMVO: la lutte contre la falsification des médicaments

14 RECHERCHE

Le LIH coordonne la phase clinique d'un vaccin thérapeutique contre le VIH

18 ÉTUDE IMPACT

BPCO: la trithérapie s'impose pour prévenir les exacerbations

20 CONGRÈS

61ST ASH Annual Meeting & Exposition

- p. 20 JULIET, le traitement par tisagenlecleucel donne des réponses durables
- p. 21 ZUMA-1, plus de 50% de survie à 2 ans
- p. 22 Patients cancéreux et prophylaxie des thrombo-embolies veineuses
- p. 24 LLC du patient âgé, place de l'ibrutinib en première ligne
- p. 25 MAIA, changement de standard thérapeutique en vue pour les myélomes nouvellement diagnostiqués inéligibles à la transplantation

26 PRÉVENTION

Nouvelle campagne du Ministère de la Santé

28 MEETING

NEW HOPE for ovarian and lung cancer patients
Tiercé gagnant pour AstraZeneca en oncologie cardiovasculaire

31 FORMATION CONTINUE

Lésions frontières du sein: quelle prise en charge diagnostique et thérapeutique ?

36 HISTOIRE

L'euthanasie d'avant-guerre

40 CONCOURS



Foulques, de Véronique Boulais
Je m'en tape et j'assume, d'Alexandra Reinwarth

41 SORTIES

42 POUR VOS PATIENTS

44 AGENDA

46 LE COUP DE PATTE DE SAMUEL

Cannabis...



 @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

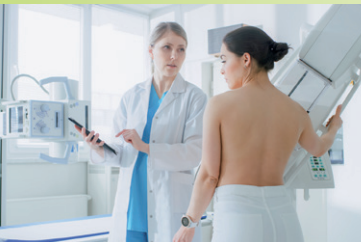
Réception de Nouvel An des pharmaciens



Tradition du mois de janvier, la réception de Nouvel An du Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois (SPL) est un temps fort. Pour cette 15^e édition, *Semper Luxembourg* tient à saluer ce moment de convivialité politique et d'échange, entre tous les acteurs de santé.

26-27

Le LIH coordonne la phase clinique d'un vaccin thérapeutique contre le VIH



HIVACAR, un projet européen multipartite, vise à promouvoir le développement clinique d'une combinaison de thérapies immunitaires afin d'obtenir une guérison fonctionnelle de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

14-16

2^{ÈME} ÉDITION DU SALON LETZ BE HEALTHY

Pharmacovigilance

Le 23 mars prochain, ne manquez pas la revue de cas pratiques de pharmacovigilance organisée par la Direction de la Santé dans le cadre de la 2^e édition du Salon Letz be healthy. Dans ce numéro: le programme des conférences à l'attention des médecins, pharmaciens et professionnels de la santé.

Voir programme en page 11.



L'euthanasie d'avant-guerre

Après une brève introduction dans la matière, je voudrais soumettre à votre réflexion deux articles parus dans la presse luxembourgeoise qui nous rappellent, que le problème de l'euthanasie est vieux comme le monde... et que les réponses standard font toujours défaut.

36-39



Concours

Semper Luxembourg vous offre des exemplaires du livre *Foulques*, de Véronique Boulais, et du livre *Je m'en tape et j'assume*, d'Alexandra Reinwarth



40

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection



74%

L'INSULINE BASALE EFFICACE PLUS DE 42 HEURES¹

DIMINUTION CONTRÔLÉE DU TAUX D'HbA_{1c}

Tresiba® 1 fois par jour :

- Réduction efficace du taux d'HbA_{1c}^{2,3}
- Réduction significative de 53% des hypoglycémies sévères nocturnes vs insuline glargine⁴
- Sécurité cardiovasculaire confirmée vs insuline glargine⁴
- Si besoin, possibilité d'adapter l'heure d'administration¹



* Insuline glargine U100



Tresiba® 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADNr). **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (FlexTouch®). Solution neutre, incolore et limpide. **Indication** : Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. **Posologie et mode d'administration** : POSOLOGIE : Ce médicament est une insuline basale pour administration sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline dégludec, est exprimée en unités. Une (1) unité d'insuline dégludec correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine, à 1 unité d'insuline glargine (100 unités/ml) ou à 1 unité d'insuline détériorée. Chez les patients diabétiques de type 2, ce médicament peut être administré seul ou en association avec des antidiabétiques oraux, des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou une insuline en bolus. Chez les patients diabétiques de type 1, Tresiba doit être associé à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas. La dose de Tresiba doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose d'insuline en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. **Tresiba 100 unités/ml et Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli** : Tresiba est disponible en deux concentrations (dans certains pays). Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Cependant, les paliers de dose sont différents pour les deux concentrations de ce médicament. Avec Tresiba 100 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité. Avec Tresiba 200 unités/ml (non disponible au Luxembourg), il est possible d'administrer une dose de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités. Le volume injecté est alors diminué de moitié comparé au volume injecté avec les insulines basales concentrées à 100 unités/ml. Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient. **Flexibilité de l'heure d'administration de la dose** : Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, Tresiba permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la flexibilité de l'heure d'administration de la dose avec Tresiba chez les enfants et les adolescents. Il est conseillé aux patients qui oublient une injection de la faire dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. **Initiation** : Patients diabétiques de type 2 : La dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. **Patients diabétiques de type 1** : Tresiba doit être utilisé une fois par jour avec l'insuline administrée au moment du repas et nécessite ensuite des ajustements de dose individuels. **En remplacement d'autres insulines** : Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines d'action courte ou d'action rapide ou des autres traitements antidiabétiques concomitants. **Patients diabétiques de type 2** : Chez les patients diabétiques de type 2, et précédemment traités par insuline basale administrée une fois par jour, basale-bolus, prémélangée ou sous insuline qu'ils mélangent eux-mêmes, le passage de l'insuline basale à Tresiba peut se faire dose par dose sur la base de la dose précédente d'insuline basale quotidienne, suivi par des ajustements de dose individuels. Une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale, suivie par des ajustements de dose individuels, devra être envisagée en cas : de passage d'une insuline basale administrée deux fois par jour à Tresiba, de passage de l'insuline glargine (300 unités/ml) à Tresiba. **Patients diabétiques de type 1** : Chez les patients diabétiques de type 1, une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale quotidienne ou de la composante basale d'un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline doit être considérée, suivi par des ajustements de dose individuels en fonction de la réponse glycémique. **Utilisation de Tresiba en association avec des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients diabétiques de type 2** : Lors de l'ajout de Tresiba à des agonistes des récepteurs du GLP-1, la dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. Lors de l'ajout d'agonistes des récepteurs du GLP-1 à Tresiba, il est recommandé de diminuer la dose de Tresiba de 20% afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, la posologie doit être ajustée individuellement. **POPULATIONS PARTICULIÈRES** : **Patients âgés (> 65 ans)** : Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Troubles rénaux ou hépatiques** : Tresiba peut être utilisé chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 1 an. Ce médicament peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an. Lors du passage de l'insuline basale à Tresiba, une diminution de la dose de l'insuline basale et bolus devra être envisagée de façon individuelle afin de diminuer le risque d'hypoglycémie. **MODE D'ADMINISTRATION** : Voie sous-cutanée uniquement. Tresiba ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait en être modifiée. Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline. Tresiba ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. Tresiba est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou la paroi abdominale. Une rotation des sites d'injection au sein d'une même région devra toujours être effectuée de façon à diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli** : Tresiba se présente sous forme de stylo prérempli (FlexTouch) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. Le stylo prérempli de 100 unités/ml permet d'injecter de 1 à 80 unités par paliers de 1 unité. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. Liste des effets indésirables : Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques. **Très fréquent** : hypoglycémie (peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques). L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. **Fréquent** : réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection). Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement). **Peu fréquent** : lipodystrophie (notamment lipohypertrophie, lipodystrophie). Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions, œdèmes périphériques. **Rare** : hypersensibilité, urticaire. Des réactions allergiques peuvent survenir avec les préparations d'insuline. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. Une hypersensibilité (se manifestant par un gonflement de la langue et des lèvres, une diarrhée, des nausées, de la fatigue et un prurit) et de l'urticaire ont rarement été rapportées avec Tresiba. **Population pédiatrique** : Tresiba a été administré à des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pour étudier les propriétés pharmacocinétiques. La sécurité et l'efficacité ont été démontrées lors d'un essai à long terme chez des enfants âgés de 1 an jusqu'à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ne montrent pas de différence avec l'expérience acquise dans la population diabétique générale. **Autres populations particulières** : D'après les résultats des études cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent aucune différence avec une plus grande expérience acquise dans la population diabétique générale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : 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 la Direction de la Santé www.mns.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/12/807/004 (5 stylos préremplis). **Date de mise à jour du texte** : 10/2017

Tresiba®, FlexTouch®, NovoFine® et NovoTwist® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

1. Tresiba® (summary of product characteristics). 2. Rodbard HW et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med*. 2013; 30:1298-1304. 3. Bode BW et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013; 30:1293-1297. 4. Marsop SP, McGuire DK et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732. DEVOTE is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CVOT) to evaluate the CV safety of Tresiba® vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events. BE/17/017/0363 – 01 DEC 2017



Réception de Nouvel An des pharmaciens

Tradition du mois de janvier, la réception de Nouvel An du Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois (SPL) est un temps fort. Pour cette 15^e édition, Semper Luxembourg tient à saluer ce moment de convivialité politique et d'échange, entre tous les acteurs de santé.

Dr Eric Mertens



Et le moins que l'on puisse dire, c'est que lorsque les pharmaciens accueillent les «corps constitués» de la santé, les invités répondent présents en nombre, qu'ils viennent de la Chambre des députés, du ministère et de la direction de la Santé, de la CNS, du Collège médical, de l'AMMD ou de la Patientenvertriebung, ou de l'APL (Association Pharmaceutique Luxembourgeoise), notamment. C'est aussi l'occasion pour le SPL de saluer les différents grossistes, fournisseurs et partenaires... dont la presse médicale, donc *Semper Luxembourg* et *Letz be healthy*.

Mouvement perpétuel

Pour le président du Syndicat des Pharmaciens, Alain de Bourcy, le discours annuel est aussi l'occasion de

féliciter les confrères et consoeurs qui reprennent - ou créent, ce qui reste exceptionnel - de nouvelles pharmacies, ou encore de remercier les pharmaciens qui s'investissent dans les nombreuses commissions permanentes ou les groupes de travail. Et force est de constater que les dossiers sur lesquels les pharmaciens ont à se pencher sont nombreux.

Communication internationale, nationale et interne

Comme syndicat - dont tous les pharmaciens sont membres, le SPL représente également les pharmaciens luxembourgeois auprès du Groupe Pharmaceutique de l'Union Européenne (PGEU, Pharmaceutical Group of the European Union), qui réunit les



Priorités

Pour ceux parmi nos lecteurs qui ne prendraient pas la mesure de la dimension réelle du métier de pharmacien d'officine, nous citerons quelques dossiers prioritaires pour le SPL...

La blistérisation: un travail pour lequel les pharmaciens s'investissent et investissent, au bénéfice de la population. Mais un travail dont la rémunération n'allait pas de soi (et n'est pas encore aboutie), alors qu'elle est coûteuse en temps et génératrice d'une vraie plus-value pour la société.

Le service de garde: un autre service à la population pour lequel les pharmaciens demandent à juste titre une convention (comme c'est le cas pour les médecins) et une rémunération. C'est inclus au programme de coalition.

eSanté: le dossier de soins partagé, pour l'avancée duquel les pharmaciens attendent beaucoup de la nouvelle direction de la CNS.

La lutte contre la falsification: les pharmaciens jouent un rôle clé dans l'application de la directive 2011/62/EU pour empêcher les **médicaments falsifiés** d'entrer dans la chaîne légale de distribution de médicaments. Voir à ce sujet notre article sur la LMVO (*Luxembourg Medicines Verification Organisation*).





associations nationales et ordres de pharmaciens d'officine dans 31 pays européens dont les états membres de l'Union Européenne, les états membres de l'AELE et les pays candidats à l'UE, et comme on peut s'en douter, un dossier comme la lutte contre la falsification se traite à ce niveau.

Enfin, le SPL s'est aussi donné comme mission en 2019 de davantage communiquer avec ses membres, mais aussi avec le public. Le site pharmacie.lu en est un exemple, devenu un réflexe de la population pour trouver une pharmacie de garde, notamment. Mais les pharmaciens préparent aussi, après les nombreuses communi-

tions sur la protection des données, une fiche informative destinée au patient. Une initiative à saluer que nous ne manquerons pas de soutenir.

A tout seigneur tout honneur, nous laissons le mot de la fin à Alain de Bourcy, président du SPL, pour un message à travers *Semper Luxembourg* à l'attention des «autres confrères» - médecins et médecins dentistes, mais aussi pharmaciens hospitaliers et autres soignants.

Alain de Bourcy: «Le Comité du SPL est prêt à relever avec ses membres les défis précités, blistérisation, gardes, 'nouvelles réglementations' pour

défendre l'étendard du pharmacien d'officine contre toutes menaces extérieures (acteurs tiers du commerce électronique, non-respect des règles déontologiques, contraintes juridiques et administratives toujours plus pesantes), ceci en partenariat avec les autorités sanitaires, avec la CNS et avec les autres professionnels de santé. Les pharmaciens doivent rester la dernière ligne de contrôle du circuit de délivrance du médicament. Ils doivent défendre leur rôle de maillon essentiel de toute notion de pharmacovigilance et mettre en exergue leurs compétences professionnelles en tant qu'interlocuteurs tant des patients que des médecins prescripteurs.» ■





CASINO 2000 - MONDORF-LES-BAINS



2^{ÈME} ÉDITION DU

SALON LETZ BE HEALTHY

SALON PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SAMEDI 23 MARS 2019 de 14h à 19h30

Horaire et programme de conférences

14H00

Ouverture du salon

14H30-15H15

La sécurité du médicament: l'affaire de tous
Revue de cas pratiques de pharmacovigilance
Animé par le Dr Anna Chioti et Anne-Cécile Vuillemin, pharmacienne (Direction de la Santé/ Division de la Pharmacie et du Médicament)

15H30-16H00

Bonnes pratiques de collaboration pour la continuité des soins entre le secteur ambulatoire et le secteur hospitalier: témoignages des professionnels, médecins et soignants
Animé par Help asbl

16H00-16H30

Actualités thérapeutiques dans l'arthrose
Conférence du Pr Yves Henrotin (Université de Liège)

17H15-17H45

Indépendants et Professions Libérales: profitez des nouveaux avantages fiscaux pour booster votre retraite et vous protéger
Le 2^{ème} pilier devient enfin accessible aux indépendants alors que les salariés y ont accès depuis 1999... les enjeux illustrés par des cas concrets d'indépendants
Animé par AXA Luxembourg

17H45-18H15

Les immunomodulateurs naturels
Conférence par Danny Bral, docteur en biochimie

19H00

Réception et dîner de clôture (sur inscription)

LMVO: la lutte contre la falsification des médicaments

Comme évoqué dans les pages précédentes, le pharmacien est en charge d'une nouvelle mission lors de la délivrance d'un médicament: effectuer le contrôle final pour s'assurer que le médicament qu'il délivre est bien issu du circuit totalement légal. Ce «scanning» supplémentaire peut être remarqué par le patient. Explications.

Dr Eric Mertens

C'est corollaire de la libre circulation et de la mondialisation: le risque de médicaments falsifiés augmente à l'échelle mondiale. Pour ces raisons, et parce que la sécurité des patients est de la plus haute importance pour le Luxembourg et pour l'Union européenne, un catalogue de mesures a été introduit par la Directive 2011/62/EU pour empêcher les médicaments falsifiés d'entrer dans la chaîne légale de distribution des médicaments.

La Commission européenne a publié les spécifications techniques supplémentaires pour l'implémentation des

dispositifs de sécurité avec le Règlement délégué (UE) 2016/161 dans le Journal officiel de l'Union européenne. La Luxembourg Medicines Verification Organisation (LMVO) est un organisme à but non lucratif représentant les différents partenaires, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché et les intervenants impliqués dans la sécurisation de la chaîne d'approvisionnement légale des médicaments au Luxembourg. La LMVO, en étroite collaboration avec la BeMVO (Belgique) est responsable de la mise en œuvre et de la gestion du système supranational de vérification des médicaments au Luxembourg.

Fonctionnement

Comme le montre le schéma ci-dessous, les producteurs de médicaments appliquent sur l'emballage un code généré de façon aléatoire, et lié au numéro de produit et à la date d'expiration. Ce code est sécurisé au niveau d'un hub européen et suivi depuis la chaîne de production jusqu'à la pharmacie, en passant par les grossistes et répartiteurs.

Au niveau de la pharmacie, ce code est scanné et vérifié en temps réel par le médicament.

Gouvernance

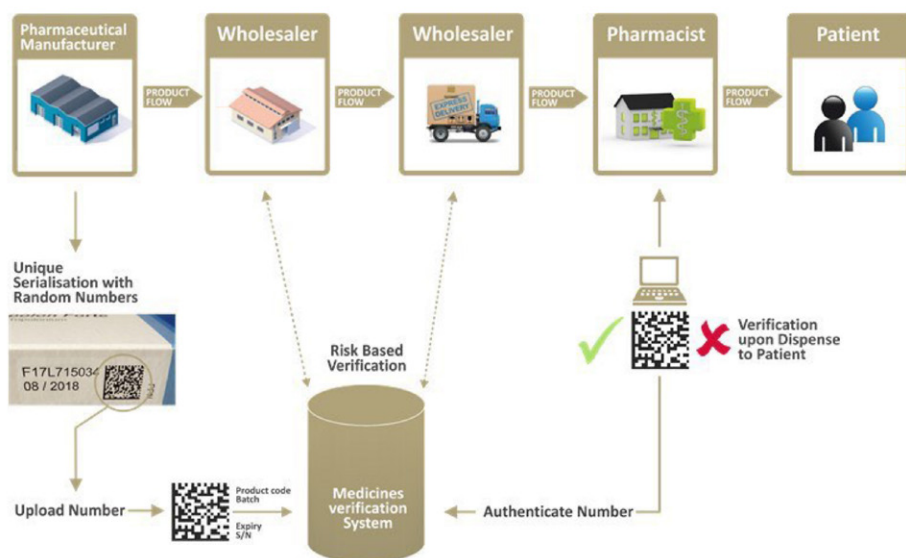
Travaillant étroitement avec les autorités luxembourgeoises de la santé, la LMVO rassemble des membres représentant les différents groupes professionnels concernés.

La présidence est assurée par Jan Janssens, qui représente l'APL (Association Pharmaceutique Luxembourgeoise), la vice-présidence est assurée par Marianne Meyers, pharmacienne, qui représente le SPL (Syndicats des Pharmaciens Luxembourgeois), tandis que le trésorier est Marc Gryseels, qui représente le BACHL, l'association belge qui regroupe les entreprises de l'industrie de produits de santé en vente libre (produits OTC).

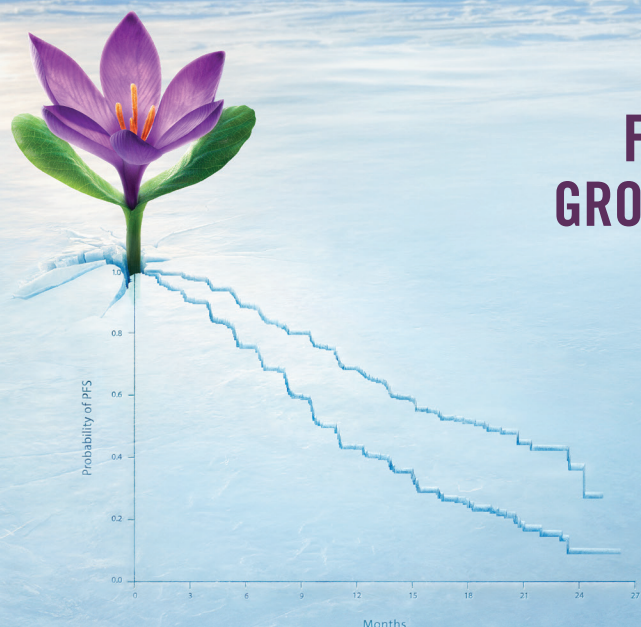
Pour la liste complète des membres et de leurs représentants au sein de la LMVO, nous renvoyons au site www.lmvo.lu

Enfin, la direction est assurée par Hendrik Kühne, par ailleurs secrétaire général de l'APL. ■

Illustration de la délivrance d'un médicament en pharmacie



Pour plus d'informations:
www.lmvo.lu



FIRST-LINE TAGRISSO® GROUNDBREAKING EFFICACY

18.9 vs 10.2
months median PFS
for gefitinib/erlotinib ($P<0.0001$)
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 particulière qui permettra l'identification rapide de toute information relative à la sécurité. Les professionnels de la santé doivent tout effet indésirable suspecter. Voir rubrique "Effets indésirables" pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT TAGRESSO 40 mg comprimés pelliculaires TAGRESSO 80 mg comprimés pelliculaires **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** TAGRESSO 40 mg comprimé : chaque comprimé contient 40 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). TAGRESSO 80 mg comprimé : chaque comprimé contient 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate) **Exipient à effet notoire :** Ce médicament contient 0,36 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 Note des excipients du RCP 3. **ORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculaire (comprimé). TAGRESSO 40 mg comprimé : Comprime beige, de 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions « A2 » et « 7 » sur une face et lisse sur l'autre. TAGRESSO 80 mg comprimé : Comprime beige, de 7,2 x 5,5 mm, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « A2 » et « 7 » sur une face et lisse sur l'autre. TAGRESSO 40 mg comprimé : Chaque comprimé est marqué avec le logo de la marque en relief. En monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (KBPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Le traitement des patients adultes atteints d'un KBPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T990M. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par TAGRESSO doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Lorsque l'utilisation de TAGRESSO est engagée, le statut mutational EGFR doit être déterminé dans des échantillons tumoraux ou plasmatiques en utilisant une méthode d'analyse validée (voir rubrique Mises en garde, sélections 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 acceptable. En cas d'oubli d'une prise de TAGRESSO la dose omissive est prise lors du prochain rendez-vous. **Adaptation posologique** Une intervention d'adaptation posologique peut être envisagée si le patient présente une toxicité grave due à la médication. **Adaptation posologique** Une intervention d'adaptation posologique peut être envisagée si le patient présente une toxicité grave due à la médication. **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 TAGRESSO

Organe cible	Effet indésirable*	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
	Effet indésirable de grade 3 ou plus	Interruption du traitement par TAGRISSO jusqu'à 3 semaines
Autres	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

[illegible]

Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les études FLAURA et AURA

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE) ^a selon la convention CIOMS	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 %
	Périonyxis ^h	Très fréquent (31 %)	0,3 %
	Prurit	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 ⁱ	Très fréquent (54 %)	1,6 %
	Diminution du nombre de leucocytes ^j	Très fréquent (68 %)	1,5 %
	Diminution du nombre de lymphocytes ^k	Très fréquent (67 %)	7,2 %
	Diminution du nombre de neutrophiles ^l	Très fréquent (35 %)	4,1 %

L'âge de données cumulatives des études FLAURA et AURA (**FLAURA**, **AURAXX**, **AURAZI** et **AURAI1**) : seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRSSO dans le cadre du traitement qu'il leur a été attribué sont résumés.

Catégorisation du National Cancer Institute, autres communs de terminologie des ICI (NCIC/CITC) version 4.0 - Inclut les cas rapportés sous les termes groupes suivants : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire. *Événements de grade 3 (fatals) selon la classification CITAC ont été reportés. *Inclut les cas rapportés sous les termes groupes suivants : kératite, kératite punctate, érosion de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen. *Inclut les cas rapportés sous les termes groupes suivants pour les E de type rash : rash, rash généralisé, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculo-papulaire, rash papuleux, rash pustuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux, rash folliculaire, érythème, folliculite, acné, dermatite, dermatite acroïforme, éruption médicamenteuse, érosion cutanée. *Inclut les cas rapportés sous les termes groupes suivants : sécheresse cutanée, fissures cutanées, eczéma, eczéme, xérodémie. *Inclut les cas rapportés sous les termes groupes suivants : anomalies du lit unguéal, inflammation du lit unguéal, infection du lit unguéal, coloration anormale du lit unguéal, pigmentation des ongles, anomalies au niveau des ongles; toxicité ungues, dystrophie ungues, infection ungues, striures ungues, onychodystrophies, onycholyse, onychomycose, onychopexia, onychoschizia, onychomatricectomie, onychorégénération, onychotomie, onychotomie partielle ; prurit, prurit généralisé, prurit des paupières. Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTc ≥ 500 ms. **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 AURAXX et AURAZI étaient en général cohérents avec ceux observés dans le bras TAGRSSO/AURAI1. Aucune toxicité non attendue ou supplémentaire n'a été observée et les événements indésirables correspondant en termes de nature, de sévérité et de fréquence. Description d'événements 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 ethnique 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"] RCP). **Allongement de l'intervalle QTc** Sur les 1142 patients des études FLAURA et AURA traités par TAGRSSO 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. L'analyse post-hoc de la relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et la concentration plasmatique maximale de TAGRSSO pendant l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme lié au traitement avec l'intervalle QTc n'est apparu 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 poids a été requise chez 0,2 % des patients et une interruption du traitement chez 1,4 %. Un évènement (1/01) 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 67 jours, respectivement. **Evènements hématologiques** Chez les patients traités par TAGRSSO, les nombres médians de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont diminué en début de 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 leucopenie, 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, aucune analyse spécifique des personnes âgées n'a pu être menée car il y avait trop peu de patients âgés de 65 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 souvent des effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (13,4 % versus 9,3 %, p=NS). 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 II AURA. **Poids faibles** Les patients avec un faible poids (< 50 kg) recevant TAGRSSO 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 suspects / La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du produit est obligatoire. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via ce formulaire :

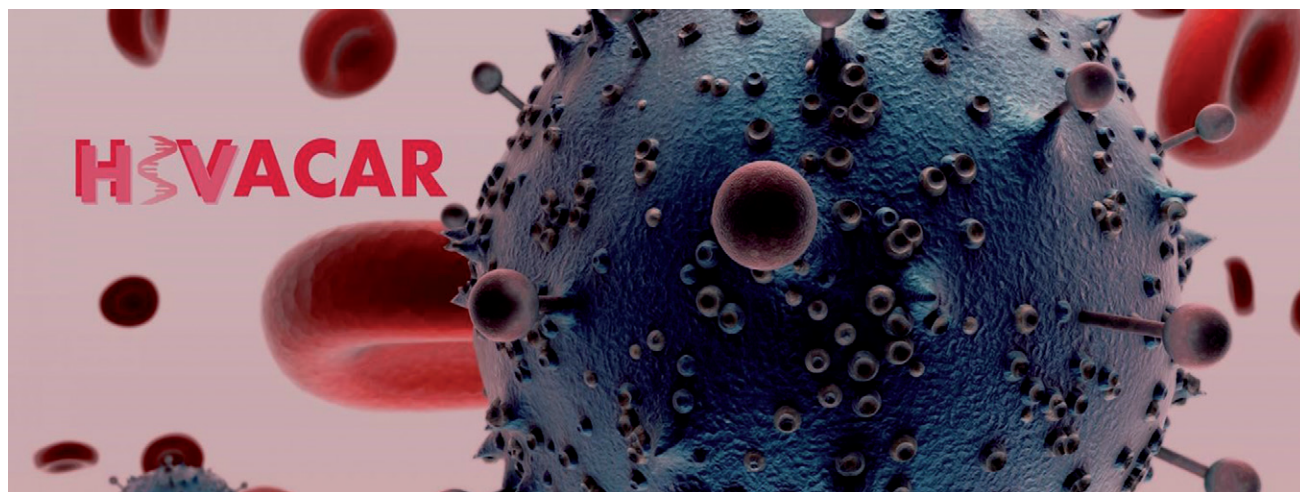
Belgique
Agence Fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance EUROSTATION
Le Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet : [www.afmps.be](#); e-mail : [adversedrugreactions@afgo-agfs.mps.be](#)

Luxembourg Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Via Louigny – Allée Marconi D-1210 Luxembourg Site internet : [http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html](#)

SUÈDE SVEHAJDET
TAGRSSO®
LAZOSIMERTINIB
**D'
EUROPEAN UNION
FARMACEUTICALS LTD., 200 Kingsway London EC2R 2EE, UK
VIRLIVANCE Medicament soumis à prescription médicale BR DATE DE MISE AJOUR DU TEXTE 08-2018 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments [http://www.empa.europa.eu](#).**


TAGRSSO®
lazosimertinib





Le LIH coordonne la phase clinique d'un **vaccin thérapeutique** contre le VIH

HIVACAR, un projet européen multipartite, vise à promouvoir le développement clinique d'une combinaison de thérapies immunitaires afin d'obtenir une guérison fonctionnelle de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Un essai clinique de phase IIIa sera mené dans quatre pays européens. Le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du Luxembourg Institute of Health (LIH) coordonnera l'essai clinique du site en Belgique.

Dr Nancy De Bremeaeker, coordinatrice de recherche clinique au CIEC et correspondante européenne pour le réseau ECRIN au Luxembourg

Actuellement, plus de 36 millions de personnes dans le monde sont infectées par le VIH, la plupart d'entre elles vivant dans des pays en voie de développement. En 2014, 1,2 million de personnes sont décédées de maladies liées au SIDA.

La thérapie antirétrovirale combinée (cART) s'est avérée très efficace pour prévenir la progression clinique et la mort, mais l'infection par le VIH est aujourd'hui considérée comme une maladie chronique et le traitement antirétroviral seul ne permet pas

d'éradiquer l'infection. Les patients nécessitent donc une thérapie tout au long de leur vie. En outre, le développement de la résistance virale, ses effets néfastes à moyen et long terme et son coût important sont des limites importantes à l'observance du traitement antirétroviral tout au long de la vie et à son utilisation généralisée, principalement dans les pays en voie de développement, mais aussi dans le monde développé.

Par conséquent, pour un contrôle efficace de l'épidémie de VIH, de nou-

Etat des lieux de l'épidémie de VIH au Luxembourg

Au Luxembourg, l'incidence du VIH augmente chaque année. Le nombre de personnes infectées et nouvellement incluses au Service National des Maladies a doublé en 10 ans. En 2017, 101 nouveaux cas ont été recensés. Les principaux modes de transmission du VIH au Luxembourg sont les voies hétérosexuelles et homosexuelles. En 2017, le nombre total de patients recensés vivant avec le VIH au Luxembourg était de 919.

A l'échelle mondiale, la prévalence du VIH diminue, tandis qu'à l'échelle européenne, elle se stabilise en Europe de l'Ouest et augmente en Europe de l'Est.

Source:
Rapport d'activité 2017 du Comité de surveillance du SIDA, des hépatites infectieuses et des maladies sexuellement transmissibles, Luxembourg, téléchargeable sur www.sante.lu

velles stratégies thérapeutiques rentables et viables doivent être évaluées.

Un remède sûr, abordable et évolutif pourrait répondre aux limitations de

Actuellement, plus de 36 millions de personnes dans le monde sont infectées par le VIH, la plupart d'entre elles vivant dans des pays en voie de développement.

santé individuelle et publique associées à la thérapie antirétrovirale à vie.

L'essai clinique HIVACAR

Le Dr Felipe Garcia de l'Institut de Recherche Biomédicale August Pi i Sunyer (IDIBAPS) à Barcelone en Espagne est l'investigateur coordinateur du projet HIVACAR qui a obtenu un soutien financier par le programme de recherche et d'innovation Horizon 2020*.

Le projet vise à fournir une nouvelle alternative thérapeutique à la thérapie antirétrovirale combinée à vie («cART

* Ce projet a bénéficié du financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne au titre de l'accord de subvention n° 731626.

for life») et répondre aux limitations individuelles et de santé publique associées à cette norme de soins, tels que: le coût des médicaments, l'observance élevée et obligatoire aux médicaments à vie, les effets secondaires et le risque de développement de résistances.

Une stratégie innovante basée sur le système immunitaire du patient, sûre, abordable et évolutive pour atteindre la guérison fonctionnelle de l'infection à VIH sera testée dans un essai clinique de Phase I/IIa.

De plus, les défis éthiques, économiques et psychosociaux associés à une cure fonctionnelle contre le VIH seront étudiés afin de fournir une alternative complémentaire à la norme de traitement actuelle.

FORMATION CONTINUE



Lésions frontières du sein: quelle prise en charge diagnostique et thérapeutique ?

La sénologie a vécu une évolution considérable ces dernières années avec le développement du dépistage et de moyens diagnostiques performants. Le nombre de diagnostics pour lésions infracliniques du sein s'est ainsi considérablement accru.

...A LIRE EN PAGE 31



Le CIEC, coordinateur de recherche clinique

Le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique agit en tant que centre national de coordination des activités de recherche clinique impliquant des cliniciens dans divers domaines médicaux, des promoteurs académiques et des industries pharmaceutiques souhaitant mener des essais cliniques au Luxembourg.

Le CIEC, qui a fêté ses 10 années d'existence en 2018, est synonyme d'excellence dans le soutien opérationnel et logistique en recherche clinique. Il coordonne certains projets locaux et aide les scientifiques des secteurs public et privé à consolider leurs résultats expérimentaux par des essais cliniques. Il s'efforce d'en assurer la qualité, de faire respecter les droits des patients et des participants sains ainsi que la confidentialité des données. Il permet également d'offrir l'opportunité d'accéder à de nouvelles approches thérapeutiques innovantes autrement inaccessibles aux patients.

www.lih.lu et www.luxclin.lu

Votre partenaire en formation continue

AstraZeneca 

Cet essai clinique sera mené dans cinq hôpitaux européens (Espagne, Belgique, Danemark, France) et compte recruter 56 patients infectés par le VIH.

Le principal objectif de l'essai clinique est de changer le paradigme actuel du traitement du VIH en obtenant une guérison fonctionnelle (c'est-à-dire le contrôle de la charge virale à des niveaux inférieurs au seuil de 50 copies/ml et le maintien du nombre élevé de lymphocytes T CD4 après arrêt du traitement antirétroviral) en ciblant efficacement la réplication virale résiduelle et les réservoirs viraux.

Pour ce faire, la nouvelle stratégie proposée consiste à combiner avec succès des immunothérapies, y compris des vaccins thérapeutiques et des anticorps neutralisants à large spectre avec des agents d'inversion de la latence, dans un essai clinique de phase I/IIa.

Le projet HIVACAR ambitionne de réduire les coûts de santé publique liés au traitement du VIH ainsi que d'améliorer la qualité de vie des patients. L'impact socio-économique et psychosocial du nouveau traitement sera également analysé, afin d'étayer les avantages et l'impact du nouveau traitement.

Cet essai clinique sera mené dans cinq hôpitaux européens (Espagne, Belgique, Danemark, France) et compte recruter 56 patients infectés par le VIH.

Le CIEC au LIH possède une solide expertise dans la coordination des essais cliniques et fait partie du réseau ECRIN - *European Clinical*



Dr Nancy De Bremeaeker, coordinatrice de recherche clinique au CIEC et correspondante européenne pour le réseau ECRIN au Luxembourg.



ECRIN, réseau européen d'infrastructure de recherche clinique

ECRIN a pour objectif de promouvoir et faciliter les études cliniques multinationales à l'échelle européenne.

C'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. Il s'agit d'une infrastructure fondée sur des centres de compétence capables de fournir des services intégrés pour la conduite d'études cliniques en Europe, principalement pour les promoteurs académiques.

En s'appuyant sur son réseau de correspondants implantés dans les coordinations nationales, ECRIN facilite la recherche clinique en Europe:

- fournissant des informations et des consultations sur les exigences réglementaires et éthiques, l'assurance, les coûts et les financements, la sélection des centres dans les états membres,
- proposant des services décentralisés dans la réalisation d'études (soumissions éthiques et réglementaires, monitoring, vigilance, etc.),
- coordonnant l'accès aux centres de recherche clinique/unités de recherche clinique ou groupes d'études cliniques.

www.ecrin.org

Research Infrastructure Network. Grâce à cette collaboration, le CIEC a été choisi comme l'unité clinique coordinatrice pour le site belge situé à Bruxelles.

Cette responsabilité englobe les autorisations réglementaires et éthiques de démarrage d'étude, la mise en place de l'étude, la formation sur le site hospitalier ainsi que le suivi du bon déroulement de l'essai. ■

Source: Site de l'étude: www.hivacar.org

Renseignements:

nancy.debremeaeker@lih.lu

Site de l'étude: www.hivacar.org

Site sur la recherche clinique au Luxembourg: www.luxclin.lu

Site d'ECRIN: www.ecrin.org

Prix hôpital	500 mg/ml	2487.69 €
	120 mg/2.4 ml	597.05 €



The **FIRST** and **ONLY APPROVED**
immunotherapy to **IMPROVE OS & PFS**
in **STAGE III NSCLC** following CRT in
unresectable patients with PD-L1 $\geq 1\%$ ¹

Disponible à partir du 1^{er} janvier 2019



Enable the immune system.
RECOGNISE. RESPOND.²

1. SmPC Imfinzi, latest version. 2. Stewart R, et al. Cancer Immunol Res. 2015;3(9):1052-1062.
CRT: chemoradiation therapy; NSCLC: non-small cell lung cancer; PFS: progression-free survival

BPCO: la trithérapie s'impose pour prévenir les exacerbations

L'étude IMPACT valide la trithérapie par TRELEGY ELLIPTA comme meilleur traitement anti-exacerbation. Nous faisons le point avec le Pr Vincent Ninane (CHU Saint-Pierre, Bruxelles) sur les changements en pratique quotidienne.

Quelle est votre impression globale sur l'étude IMPACT ?

Pr Ninane: L'étude IMPACT est une excellente étude. Il s'agit d'une étude randomisée portant sur plus de 10.000 sujets, ce qui en fait une étude extrêmement puissante sur le plan statistique.

L'étude IMPACT compare trois bras¹:

- Un bras de trithérapie au moyen du nouveau ICS/LABA/LAMA TRELEGY ELLIPTA

Et deux bras de bithérapie classiques, bien connus:

- Une bithérapie associant corticoïdes inhalés et LABA (FF/VI);
- Une bithérapie associant LABA et LAMA (dilatateurs à longue durée d'action) (UMEC/VI)

L'étude a été menée chez des patients sévères (patients sélectionnés à 100% dans le groupe D, ancienne GOLD 2011 classification², et à 70% dans le groupe D, GOLD 2016 nouvelle classification). On parle donc de 70% de patients dans le groupe D (GOLD 2016), c'est-à-dire des patients qui ont fait minimum 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère.³ Dans l'étude IMPACT, il y a 55% d'exacerbateurs fréquents, c'est-à-dire des patients qui ont fait minimum 2 exacerbations dans l'année précédente.¹

L'étude montre que la trithérapie est supérieure aux bithérapies en termes de prévention des exacerbations.¹ Ces résultats confortent une conviction pour laquelle on ne disposait pas encore d'évidences formelles, à savoir le fait qu'ajouter des corticoïdes inhalés aux dilatateurs à longue durée d'action permet de réduire les exacerbations. Cette recommandation, jusqu'alors reconnue comme recommandation d'experts, est donc aujourd'hui évidence démontrée.

Quels sont les points forts de l'étude?

Pr Ninane: Le point fort est de valider le concept de la trithérapie comme meilleur traitement anti-exacerbation chez les patients symptomatiques à haut risque d'exacerbations.

Il subsistait en effet des questions, et l'on avait commencé à considérer que les corticoïdes n'avaient plus vraiment de place en première intention. Certains mettaient même en doute le rôle des corticoïdes dans la prévention des exacerbations.

Or nous voyons grâce à l'étude IMPACT que les corticoïdes ont clairement une place chez les patients exacerbateurs fréquents, non contrôlés par leur traitement avec ICS/LABA ou LABA/LAMA.¹



Ceci ne concerne pas tous les malades, ni tous les patients du groupe D ou du groupe C, mais bien une proportion importante de patients du groupe D, essentiellement, qui gagnent à bénéficier de la trithérapie, avec une réduction de 15 à 25% des exacerbations par rapport aux deux bithérapies.¹

Quelle est votre appréciation sur ces résultats?

Pr Ninane: Ce sont des résultats tout à fait probants: par rapport à l'association LABA/LAMA, l'ajout du corticoïde diminue la fréquence des exacerbations de 25%, y compris les exacerbations sévères, avec hospitalisation.¹ Or à partir de 20% nous devons considérer que nous avons affaire à un effet cliniquement tout à fait significatif.

Point intéressant: on parle du même device, du même schéma d'administration...

Pr Ninane: Oui, tout à fait. Cette étude porte sur des molécules qui toutes agissent pendant 24 heures, avec des comparaisons portant sur le même device et associant les mêmes molécules. Et lorsque l'on parle de la combinaison LABA/LAMA par rapport à la trithérapie, on parle du même

LABA et du même LAMA, ce qui est extrêmement important pour la force statistique de l'étude.

On démontre donc un effet ascensionnel, en termes d'efficacité, par rapport à l'arsenal existant.

Il s'agit des premiers résultats, mais nous verrons certainement des déclinaisons dans différentes populations ou sous-groupes dans les années à venir. A votre avis, que pouvons-nous encore attendre?

Pr Ninane: Nous disposons déjà d'analyses de sous-populations, et on peut constater que les résultats se vérifient dans tous les sous-groupes: selon les classes d'âge, selon le nombre d'exacerbations, etc.

Mais je pense que nous aurons des données additionnelles sur le nombre d'éosinophiles. Le bénéfice de la trithérapie est en effet présent indépendamment du nombre d'éosinophiles, mais il est d'autant plus significatif que les éosinophiles sont augmentés.¹ Ceci pourrait constituer un critère pour replacer dans le groupe D la corticothérapie inhalée comme une potentielle double combinaison de base. Par exemple, en présence de plus de 300 éosinophiles et ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 exacerbation sévère, on pourrait commencer par une association ICS/LABA, qui ne figurait plus dans les guidelines GOLD 2018.⁴

En résumé, quel est le profil de patient idéal pour cette trithérapie?

Pr Ninane: Le profil de patient chez qui cette trithérapie est indiquée est le patient sévère, présentant des exacerbations fréquentes non contrôlées par le traitement de base de type bronchodilatateur et aussi non contrôlées sur ICS/LABA.⁶ Lorsque l'on parle d'exacerbations fréquentes, on parle d'au moins 2 exacerbations par an.

Chez ces patients, l'introduction de la trithérapie permettra de réduire les exacerbations de 25% par rapport à LABA/LAMA.¹

Ces résultats sont-ils amenés à modifier les recommandations et la pratique clinique?

Pr Ninane: Les guidelines ont été adaptées en fonction de ces résultats démontrés avec la trithérapie. On retrouve dès lors les corticoïdes inhalés en première ligne dans le groupe D (ICS/LABA chez les patients exacerbateurs avec plus de 300 éosinophiles).⁵ Et dans le step-up, ceux qui continuent à exacerber sur ICS/LABA ou LABA/LAMA ou restent essoufflés sous un ICS/LABA sont potentiellement des bénéficiaires d'une trithérapie associant les corticoïdes inhales.⁵ C'était déjà le cas précédemment comme avis d'experts, mais cela devient à présent une recommandation tout à fait robuste.

Le rêve serait à présent que dans la pratique quotidienne, on applique correctement ces guidelines adaptées.

Que penser de la tolérance?

Pr Ninane: On met parfois en avant le risque d'augmentation du risque de pneumonie sous corticoïdes inhalés, comme effet secondaire classique des corticoïdes inhalés. A cet égard, un point extrêmement rassurant mis en évidence dans l'étude IMPACT est l'absence d'augmentation de la mortalité. Le fait que la mortalité soit moins élevée dans le bras trithérapie montre donc que les quelques pneumonies observées sont des pneumonies non létales, effet secondaire largement compensé par le bénéfice de la trithérapie.

Comment évaluez-vous le ratio bénéfice:risque?

Pr Ninane: C'est aisé à calculer... La population incluse fait au moins une

exacerbation par an, soit 100 exacerbations pour 100 patients. Si on diminue les exacerbations de 25% avec la trithérapie par rapport à LABA/LAMA, l'année suivante ces patients ne feront plus que 75 exacerbations. Dans le même temps, avec la trithérapie par rapport à LABA/LAMA on passe de 5 pneumonies à 8 pneumonies pour 100 patients, sans augmentation de la mortalité.¹ On voit donc clairement que 3 pneumonies non létales, au regard de 25 exacerbations, sont un effet secondaire qu'il convient de relativiser. Il n'y a donc pour moi aucun doute sur le fait que le rapport bénéfice/risque est clairement en faveur de la trithérapie. ■

*Dr R. Dehesbaye,
d'après un entretien avec*

*le Pr Vincent Ninane
Chef de Service de Pneumologie,
CHU Saint-Pierre (Bruxelles).*

Références:

1. Lipson DA et al. N Engl J Med 2018; 378: 1671-1680.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD) 2011.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD) 2016.
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD) 2018.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD) 2019.
6. TRELEGY Ellipta SmPC.

Abréviations:

BPCO: broncho-pneumopathie chronique obstructive. ICS: corticostéroïde inhalé. LABA: bêta2-mimétiques de longue durée d'action. LAMA: anticholinergiques de longue durée d'action. UMEC: umeclidinium. FF: fluticasone furoate. VI: vilanterol. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

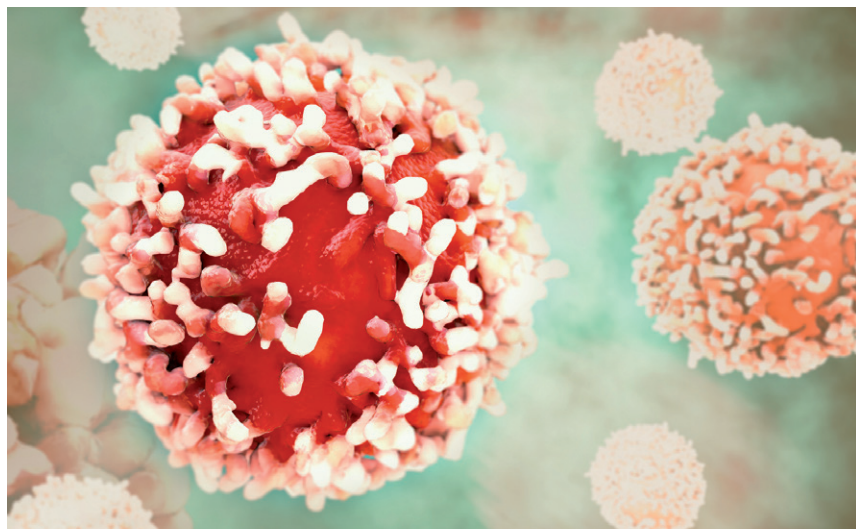
Article réalisé avec la contribution de GlaxoSmithKline.

Trelegy Ellipta is a trademark from Innoviva and GSK.



60th ASH® Annual Meeting & Exposition
San Diego, CA • December 1-4, 2018

61ST ASH ANNUAL MEETING & EXPOSITION



JULIET, le traitement par tisagenlecleucel donne des réponses durables

JULIET est une étude internationale de phase 2 à bras unique et menée en ouvert à laquelle ont participé 27 centres répartis dans 10 pays aux États-Unis, au Canada, en Australie, au Japon et en Europe, notamment en Autriche, en France, en Allemagne, en Italie, en Norvège et aux Pays-Bas.

Cette étude a évalué la thérapie cellulaire par tisagenlecleucel (cellules T dotées d'un récepteur antigénique chimérique, CAR T cells) chez des sujets âgés de 22 à 76 ans (médiane 56 ans) présentant un lymphome diffus à large cellules B en rechute ou réfractaire, ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement et n'étant pas candidat à l'autogreffe.

Les premiers résultats, mis en ligne par le *New England Journal of Medicine* faisaient état de 52% de réponse au traitement (dont 40% de réponse complète et 12% de réponse partielle) et 65% des patients étaient sans rechute un an plus tard (79% pour les

sujets avec une réponse complète). La médiane de survie sans progression n'était alors pas atteinte.

Lors de la 60^{ème} édition du congrès annuel de l'*American Society of Hematology*, (San Diego, 1-4 décembre 2018), une mise à jour des résultats dans le cadre d'un suivi moyen atteignant désormais plus de 18 mois, montrent que des taux de réponse élevés persistent, démontrant ainsi que ce traitement est bénéfique pour de nombreux patients jusqu'ici sans espoir d'autre option thérapeutique.

Cette dernière analyse indique en effet un taux de réponse global de 54% chez les 99 patients suivis pendant au

moins trois mois dont 40% de réponse complète et 14% de réponse partielle. De plus, 64% des patients qui avaient obtenu une réponse complète plus tôt dans l'essai sont toujours en rémission, sans signe décelable de cancer. Ni la durée médiane de la réponse, ni la médiane de survie globale n'ont été atteintes chez les patients répondeurs. Les taux de réponse étaient du même ordre chez tous les sous-groupes de patients évalués, y compris chez les sujets âgés ainsi que chez ceux ayant un lymphome particulièrement agressif ou ayant déjà reçu une greffe de cellules souches.

A noter que 54% des patients ayant initialement une réponse partielle ont développé une réponse complète, ce qui suggère que les cellules T modifiées persistent de manière viable et restent actives in vivo au fil du temps.

Cette nouvelle analyse ne modifie pas le profil de sécurité connu, la plupart des effets indésirables graves de type cytopénie (34%), syndrome de relargage des cytokines (23%), infections (19%) et troubles neurologiques (11%) surviennent peu de temps après la perfusion. Aucun décès n'a été mis en relation avec le traitement par les investigateurs.

Les patients de l'essai JULIET ayant répondu au traitement continuent à être suivis afin de permettre l'éventuelle identification de sous-populations de patients susceptibles d'avoir besoin de traitements additionnels (inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité ou d'autres thérapies ciblées). ■

*Dr Jean-Claude Lemaire d'après la communication de Richard Maziarz.
ASH annual meeting,
San Diego 1-4 décembre 2018.*



ZUMA-1, plus de 50% de survie à 2 ans

ZUMA-1 est une étude évaluant une thérapie cellulaire par axi-cabtagene ciloleucel (CAR T cells anti-CD19, axi-cel) chez des sujets atteints de lymphome diffus à grandes cellules B.

De nouveaux résultats de cette étude ont été mis en ligne par *The Lancet Oncology* simultanément à leur présentation à San Diego.

Ils montrent qu'axi-cel induit une récupération progressive des cellules B chez la plupart des patients traités, ce qui permet d'induire des rémissions durables chez un nombre important de patients et avec un profil de sécurité à long terme tout à fait acceptable.

En effet, dans le cadre d'un suivi médian de 27,1 mois concernant 101 patients, l'analyse indique une réponse tumorale objective chez 83% des patients dont 58% de réponses complètes.

La médiane de survie globale n'est pas encore atteinte (51% des patients étaient toujours en vie deux ans après le traitement).

Résultats

Ces résultats sont tout à fait en concordance avec ceux observés précédemment dans le cadre d'un suivi médian 15,4 mois où avaient été signalés 82% de réponses tumorales objectives dont 58% de réponse complètes.

Axi-cel induit une récupération progressive des cellules B chez la plupart des patients traités.

A noter que dans le cadre du suivi médian de 27,1 mois aucun effet indésirable lié à l'axi-cel n'a été signalé après la période initiale de 12 mois.

Analyses exploratoires

Des analyses exploratoires ont été menées chez des patients en rémission pour évaluer la persistance des CAR T cells et la récupération des cellules B.

Ces analyses montrent qu'à 24 mois une persistance des CAR T cells a été documentée chez les deux tiers des patients évaluable et que 75% des patients avaient dans le sang périphérique des lymphocytes B en quantité suffisante pour être mesurés.

Des premières données de vie réelle tout à fait concordantes

Après approbation de l'axi-cel par la FDA, un nombre plus important de patients ont reçu ce traitement et à San Diego des premières données portant sur 274 patients recrutés par 17 centres ont été présentées.

Elles indiquent qu'à 90 jours, une réponse objective était observée chez 81% des patients et qu'il y avait 57% de réponse complète.

Il a été souligné que ces données indépendantes étaient tout à fait concordantes avec celles documentées dans l'essai financé par le fabricant, alors même que près de la moitié de ces patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion de l'étude ZUMA-1. ■

*Dr Jean-Claude Lemaire d'après les communications de Sattva Neelapu et Loretta Nastoupil.
ASH annual meeting,
San Diego 1-4 décembre 2018.*

Patients **cancéreux** et **prophylaxie** des thrombo-embolies veineuses

La première communication de la session late breaking abstracts de cet ASH 2018 était consacrée à une étude évaluant l'impact d'une prophylaxie des thrombo-embolies veineuses (TEV) chez 841 patients cancéreux ambulatoires débutant une chimiothérapie.

CASSINI est une étude multinationale multicentrique prospective randomisée contrôlée, menée en double aveugle évaluant versus placebo l'impact d'une prise de rivaroxaban 10 mg/j chez des patients cancéreux non hospitalisés, traités et suivis pendant une période allant jusqu'à 180 ± 3 jours.

Le critère principal était la survenue de TEV et de décès en relation avec ces TEV.

Tous les patients inclus étaient considérés comme à haut risque de TEV sur base d'un score prenant en compte divers paramètres tels que le type de cancer, l'indice de masse corporelle et la numération formule sanguine. Tous ces patients avaient été contrôlés pour la présence de caillots en début d'essai.

Écart moindre

Il y a eu moins de TEV chez les patients restés sous rivaroxaban pendant la totalité de la période de suivi 2,62% versus 6,41% chez les patients du bras placebo (HR 0,40; IC95% 0,20-0,80; p 0,007).

Cependant, sur l'ensemble des patients l'écart est moindre 5,95% chez les patients du bras rivaroxaban versus 8,79% chez les patients du bras placebo (HR 0,66; IC 95% 0,40-1,09; p 0,101).

A noter cependant sur toute la période d'observation un avantage au

rivaroxaban pour le critère secondaire combinant événements et décès spécifiques plus mortalité globale 23,1% versus 29,5% avec le placebo (HR 0,75 IC95% 0,57-0,97; p 0,03).

Sécurité d'emploi

Versant sécurité d'emploi, les hémorragies majeures et les hémorragies non majeures ayant un impact clinique sont comme attendues plus fréquentes dans le bras rivaroxaban que dans le bras placebo, mais leur fréquence est faible, respectivement 1,98% ($n=8$) et 2,72% ($n=11$) et sans différence significative par rapport au placebo, respectivement 0,99% ($n=4$) et 1,98% ($n=11$).

Au total une étude techniquement négative mais qui montre que le rivaroxaban prévient efficacement les TVE chez les patients cancéreux à risque pendant la période sous traitement.

Cependant le risque persiste, ce dont témoigne le fait que 38,7% des événements du bras rivaroxaban sont survenus chez des patients ayant arrêté le traitement.

Les résultats de cette étude ainsi que ceux de l'étude AVERT mise en ligne sur le site du *New England Journal of Medicine* (M Carrier et al.) conduiront à n'en pas douter à un changement de pratique en matière de prévention thrombo-embolique chez les patients cancéreux et l'on peut considérer que



Les résultats de cette étude ainsi que ceux de l'étude AVERT conduiront à n'en pas douter à un changement de pratique en matière de prévention thrombo-embolique chez les patients cancéreux.

l'on est entré dans l'ère des anticoagulants oraux directs. ■

Dr Jean-Claude Lemaire d'après la communication d'Alok Khorana, Late Breaking Abstracts session, ASH annual meeting, San Diego 1-4 décembre 2018.

TRELEGY ELLIPTA

NOUVELLE INDICATION

LA PREMIÈRE TRITHÉRAPIE BPCO
EN UNE PRISE PAR JOUR AVEC

UNE EFFICACITÉ
SUPÉRIEURE
VS ICS/LABA ET
LAMA/LABA^{1-3,*,**}:

RÉDUCTION DES EXACERBATIONS

MEILLEURE FONCTION PULMONAIRE

MEILLEURE QUALITÉ DE VIE

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec
TRELEGY Ellipta ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %)
et les infections respiratoires hautes (2 %).^{1,***}

* TRELEGY Ellipta est indiqué en traitement continu de la BPCO modérée à sévère
chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un ICS
et d'un LABA ou d'un LABA et d'un LAMA.¹ ** vs. Symbicort[®] et FF/VI[®] ou vs UMEC/VI[®].

Egalement disponible en grand conditionnement 3x30 doses



	Prix public (TVA incluse)
TRELEGY Ellipta 92/55/22 mcg 30 doses	71.63 €
TRELEGY Ellipta 92/55/22 mcg 3 x 30 doses	179.91 €

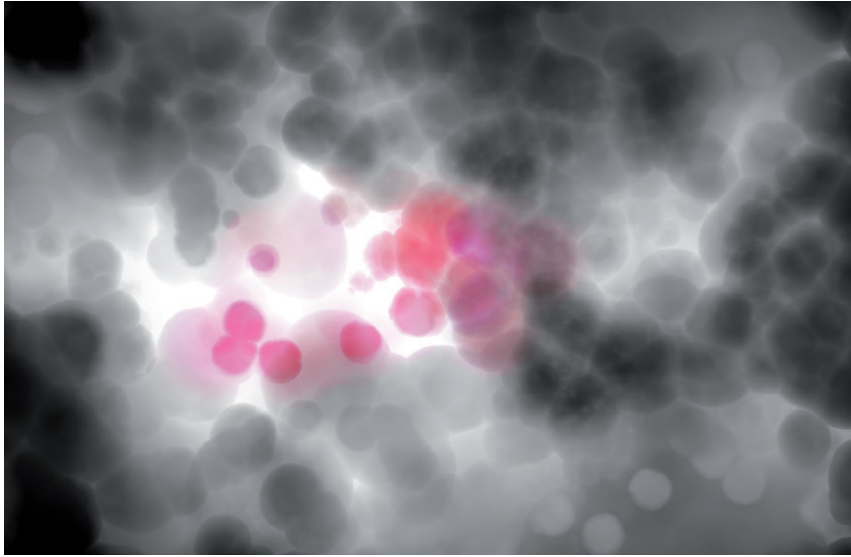
RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations 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** Trelegy Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose - EU/1/17/1236/02 - EU/1/17/1236/03. Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, code ATC : R03AL08. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 65 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalent à 55 microgrammes d'umeclidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate). Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'umeclidinium (équivalent à 62,5 microgrammes d'umeclidinium) et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate). **Excipient à effet notoire** : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydrate). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie Adultes** La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgrammes en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. **Populations spécifiques** Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. **Mode d'administration** Voir inhalateur exclusivement. Instructions pour l'utilisation du dispositif : Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur Ellipta 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses (traitement pour 14 jours). **Préparation de la dose à inhaler** Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à prendre une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se déclenche pas dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. **Comment prendre le médicament** Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer avant que possible, sans expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts pendant l'utilisation. Inspirer profondément et régulièrement, puis retirer son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). Retirer l'inhalateur de la bouche. Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle. **Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche** Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut jusqu'à couvrir l'embout buccal. Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans avaler afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge. Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** **Asthme** Trelegy Ellipta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population de patients. Trelegy n'est pas destiné au traitement des épisodes aigus. Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Trelegy Ellipta dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou d'exacerbation aiguë de la BPCO (en tant que traitement de secours). **Aggravation de la BPCO** Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes peut indiquer une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO au cours du traitement par Trelegy Ellipta, l'état clinique du patient, ainsi que le traitement de la BPCO devront être réévalués. Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par Trelegy Ellipta sans avis médical car les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement. **Bronchospasme paradoxal** L'administration de furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol peut entraîner un bronchospasme paradoxal, se manifestant par la survenue de sifflements et d'un essoufflement immédiat après l'administration, et pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Trelegy Ellipta doit être immédiatement interrompu. L'état du patient doit être évalué et, un traitement alternatif doit être envisagé si besoin. **Effets cardiovasculaires** Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés suite à l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques tels que l'umeclidinium ou de médicaments sympathomimétiques tel que le vilanterol. Par conséquent, Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou pouvant engager le pronostic vital. **Insuffisance hépatique** La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et traités par Trelegy Ellipta. La survenue d'événements effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée. **Effets systémiques liés à la corticothérapie** Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses ou long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste beaucoup plus faible qu'avec une corticothérapie orale. **Troubles visuels** Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. **Pathologies associées** Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsion ou une thyrotoxicose, ou chez ceux développant des réponses inhabituelles aux agonistes bêta-adrénergiques. Trelegy Ellipta doit être administré avec précaution chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée. **Acuité anticholinergique** Trelegy Ellipta doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de rétention urinaire. Il conviendra de les informer des signes et symptômes évoquant un glaucome à angle fermé et de l'importance d'arrêter Trelegy Ellipta et de contacter immédiatement un médecin si de tels symptômes apparaissent. **Pneumonie** chez les patients présentant une BPCO Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO et d'évoquer un éventuel début de pneumonie, les symptômes pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de la BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risques de survenue de pneumonie. **Hypokaliémie** Chez certains patients, les agonistes bêta-adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie significative pouvant provoquer des effets indésirables cardiovasculaires. La baisse des taux sériques de potassium est généralement transitoire et ne requiert pas de supplémentation. Dans les études cliniques réalisées avec Trelegy Ellipta, aucun effet cliniquement significatif de type hypokaliémie n'a été observé à la dose thérapeutique préconisée. La prudence est recommandée lorsque Trelegy Ellipta est utilisé avec d'autres médicaments pouvant également provoquer une hypokaliémie. **Hyperglycémie** Chez certains patients, les agonistes bêta-adrénergiques peuvent entraîner une hyperglycémie transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la glycémie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques traités par furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. À l'initiation du traitement par Trelegy Ellipta, la glycémie sera plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques. **Excipients** Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit rare en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de tolérance** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %). **Liste tabulée des effets indésirables** Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III. La première étude comprenait des données de sécurité des études cliniques au cours desquelles 911 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes, une fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 210 de ces patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour pendant 52 semaines maximum, avec comparateur actif (étude CTT116853, FULFI). La seconde étude comprenait des données de sécurité issues de 527 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes et de 528 patients recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol (92/22 microgrammes) plus umeclidinium (55 microgrammes) une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812). La troisième étude comprenait des données de sécurité issues de 4 151 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux comparateurs actifs (étude CTT116855, IMPACT). Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différaient en fonction des études, la fréquence la plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables rapportés au cours de ces études cliniques sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA. La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions 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) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes** Infections et infestations **Effets indésirables** Pneumonie - Infection des voies respiratoires supérieures - Bronchite - Pharyngite - Rhinite - Sinusite - Syndrome grippal - Rhinopharyngite - Candidose buccale et pharyngée - Infection des voies urinaires **Fréquence** Fréquent **Effets indésirables** Infection virale des voies respiratoires **Fréquence** Peu fréquent. **Classe de systèmes d'organes** Troubles du système nerveux **Effets indésirables** Céphalée **Fréquence** Fréquent. **Classe de systèmes d'organes** Troubles oculaires **Effets indésirables** Vision floue (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») **Fréquence** Indéterminée. **Classe de systèmes d'organes** Troubles cardiaques **Effets indésirables** Tachycardie supraventriculaire - Tachycardie - Fibrillation auriculaire **Fréquence** Peu fréquent. **Classe de systèmes d'organes** Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux **Effets indésirables** Tour - Douleur oropharyngée **Fréquence** Fréquent. **Classe de systèmes d'organes** Troubles gastro-intestinaux **Effets indésirables** Dysphonie **Fréquence** Peu fréquent **Effets indésirables** Constipation **Fréquence** Fréquent **Effets indésirables** Sécheresse buccale **Fréquence** Peu fréquent. **Classe de systèmes d'organes** Troubles musculo-squelettiques et systémiques **Effets indésirables** Arthralgie - Douleur dorsale **Fréquence** Fréquent **Effets indésirables** Fractures **Fréquence** Peu fréquent. **Description des effets indésirables sélectionnés** **Pneumonie** Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTT116853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budesonide/formotérol (7 patients, soit < 1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Trelegy Ellipta et chez < 1 % des patients recevant du budesonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'issue fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Trelegy Ellipta et budesonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilanterol (FF/VI) 100/25 des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO. Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTT116855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilanterol (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association umeclidinium/vilanterol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association umeclidinium/vilanterol. **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 : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Direction Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40 1060 Bruxelles Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Via Louvigny - Allée Marché L-2120 Luxembourg Site internet : www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE LAutorisation de mise sur le marché** GSK Trading Services Ltd, Cunniburny, Co. Cork, Irlande **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 10/20/03 **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **ABREVIATIONS** : BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; ICS : corticostéroïde inhalé ; LABA : β₂ -mimétiques de longue durée d'action ; LAMA : anticholinergiques de longue durée d'action ; BIM : bénéficiaire d'intervention de mise sur le marché ; F : furoate de fluticasone ; UMEC : umeclidinium ; VI : vilanterol. **REFERENCES** : 1. TRELEGY Ellipta SmPC. 2. Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196:438-446. 3. Lipson DA et al. N Engl J Med 2018; 378:1671-1680. *** Une liste complète des effets indésirables associés à l'utilisation de TRELEGY Ellipta peut être trouvée dans le résumé des caractéristiques du produit.

BE/TLX/0077/18a(2) - Jan 2019
E.R. : GlaxoSmithKline Pharmaceuticals
s.a./n.v. Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6
1300 Wavre - Belgique

INNOVIVA



TRELEGY ELLIPTA
furoate de fluticasone/umeclidinium/vilanterol



LLC du patient âgé, place de l'ibrutinib en première ligne

Les résultats d'un essai clinique multi-institutionnel de phase 3 montrent que le taux de progression est significativement plus faible chez les patients âgés atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) s'ils sont traités par ibrutinib plutôt que par rituximab + bendamustine, combinaison faisant partie des traitements considérés comme les plus efficaces pour ce groupe de patients.

L'essai a inclus 547 patients âgés (médiane 71 ans, fourchette 65-89 ans) ayant une LLC symptomatique jusque-là non traitée. Selon une randomisation 1:1:1 les patients ont été alloués à un bras bendamustine plus rituximab, un bras ibrutinib plus rituximab et un bras ibrutinib seul. La médiane de suivi de ces patients était d'un peu plus de 3 ans (38 mois).

A 2 ans, les taux de survie sans progression (critère principal) étaient significativement meilleurs chez les patients du bras ibrutinib plus rituximab (88%) et du bras ibrutinib seul (87%) que chez les patients du bras bendamustine plus rituximab (74%). A ce stade, il n'y a en revanche pas de différence de survie globale entre les trois bras.

Comme l'indique la quasi similarité des taux de survie sans progression dans les bras avec ibrutinib, il ne semble pas que l'ajout du rituximab à l'ibrutinib apporte un quelconque avantage supplémentaire par rapport à l'ibrutinib seul.

Globalement, les patients ont bien répondu aux trois schémas thérapeutiques, les taux de réponses tumorales objectives étant de 81% dans le bras bendamustine plus rituximab, de 93% dans le bras ibrutinib plus rituximab et de 94% dans le bras ibrutinib seul.

Bien que les taux de réponse complète soient plus élevés dans le bras bendamustine + rituximab, cela ne se traduit ni par un moindre risque de récurrence ni par une meilleure survie, ce qui s'explique au moins en

partie par le fait que de façon générale les patients répondent bien à la deuxième ligne et cela est particulièrement vrai dans cette étude où la progression s'accompagnait du passage à une deuxième ligne par ibrutinib.

Alors ibrutinib en première ligne sans arrière pensée ?

Pas tout à fait car comme lors d'essais précédents, l'ibrutinib était associé à diverses toxicités significatives et à certains effets indésirables importants, tout particulièrement lorsqu'il s'agit de sujets âgés. Ainsi, jusqu'à 17% des patients recevant de l'ibrutinib ont développé une fibrillation auriculaire les exposant à un risque accru d'accident vasculaire cérébral et d'autres problèmes cardiovasculaires.

Pour plus de détails se référer à l'article mis en ligne en accès libre et gratuit par *The New England Journal of Medicine* conjointement à sa présentation lors de la session plénière de l'ASH 2018.

«Cette étude fournit des preuves irréfutables de l'efficacité supérieure de l'ibrutinib chez les sujets âgés atteints de LLC, en termes de contrôle durable de la maladie. Cependant il nous faut maintenant optimiser le traitement par cet inhibiteur de la BTK et explorer cette voie plus avant afin de trouver le compromis alliant contrôle maximal du cancer et incidence minimale des effets secondaires», a déclaré Jennifer Woyach avant d'ajouter «Cette étude souligne l'importance des essais cliniques pour les patients âgés, car les toxicités d'un même médicament ne sont probablement pas les mêmes chez les patients âgés que chez les sujets plus jeunes.» ■

Dr Jean-Claude Lemaire d'après la communication de Jennifer A. Woyach, Plenary session, ASH annual meeting, San Diego 1-4 décembre 2018.

MAIA, changement de standard thérapeutique en vue pour les myélomes nouvellement diagnostiqués inéligibles à la transplantation

Les résultats d'un essai clinique multi-institutionnel de phase 3 montrent que le taux de progression est significativement plus faible chez les patients âgés atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) s'ils sont traités par ibrutinib plutôt que par rituximab + bendamustine, combinaison faisant partie des traitements considérés comme les plus efficaces pour ce groupe de patients.

Selon la randomisation ces patients ont été alloués à un bras expérimental daratumumab légalidomide dexaméthasone (D-Rd) ou à un bras contrôle légalidomide dexaméthasone (Rd).

Le traitement était administré dans le cadre de cycles de 28 jours. Dans les deux bras le légalidomide était administré à la dose de 25 mg/j de J1 à J21 de chaque cycle et la dexaméthasone à la dose de 40 mg par semaine lors de chaque cycle. Dans le bras expérimental le daratumumab était administré en IV à dose progressivement décroissante, soit 16 mg/kg IV toutes les semaines pour les cycles 1 à 2, toutes les deux semaines pour les cycles 3 à 6 et toutes les 4 semaines pour le cycle 7 et les suivants. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Lors de la première analyse intermédiaire s'inscrivant dans le cadre d'un

suivi médian de 28 mois, les investigateurs rapportent une réduction significative de 44% du risque de progression ou de décès chez les patients du bras D-Rd par rapport aux patients du bras Rd (HR 0,56; IC 95% 0,43-0,73; $p < 0,0001$).

La médiane de survie sans progression n'a pas encore été atteinte dans le bras D-Rd, elle est de 31,9 mois dans le bras Rd.

L'ajout du daratumumab à la combinaison Rd s'accompagne de taux plus élevés de réponses tumorales complètes ou mieux (48% versus 25%) et de très bonnes réponses partielles ou mieux (79% versus 53%). Il a également été rapporté un taux de maladie résiduelle minimale (MRD) 3 fois plus élevé que dans le bras Rd (24% versus 7%).

Les effets indésirables de grade 3/4 les plus couramment rapportés ($\geq 10\%$) dans le bras D-Rd étaient la neutropénie (50%), la lymphopénie (15%), la

pneumonie (14%) et l'anémie (12%). Des réactions liées aux perfusions de daratumumab ont été documentées survenues chez 41% des patients, mais 3% seulement étaient sévères (grade 3 ou 4). L'incidence d'un deuxième cancer primaire invasif était de 3% dans le bras D-Rd et de 4% dans le bras Rd. Pas de différence significative non plus en termes de décès 7% dans le bras D-Rd et 6% dans le bras Rd.

Aucun nouveau signal de toxicité ou de sécurité d'emploi n'a été constaté dans cette étude.

Pour plus de détails se référer à l'article mis en ligne conjointement à la présentation en session Late Breaking Trial sur le site du *New England Journal of Medicine*. ■

Dr Jean-Claude Lemaire d'après la communication de Thierry Facon, Late Breaking Abstracts session, ASH annual meeting, San Diego 1-4 décembre 2018.



Nouvelle campagne du Ministère de la Santé

À l'occasion de la journée mondiale contre le cancer (4 février), le Ministère de la Santé lance une nouvelle campagne de communication afin de susciter l'intérêt et la mobilisation de chacun autour de meilleurs comportements quotidiens favorisant la prévention des cancers: «Refusez le tabac», «Evitez l'alcool», «Bougez plus» et «Mangez sainement». Afin de soutenir cette campagne, le tennisman luxembourgeois, Gilles Muller a accepté d'être le «parrain» de cette campagne 2019.

Les dernières données mondiales publiées par le Centre international de recherche sur le Cancer (CIRC), estime que le fardeau mondial du cancer a atteint aujourd'hui 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au

cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur 11 meurent de cette maladie.

(Data source: GLOBOCAN 2018)

Situation au Luxembourg

Au Luxembourg, les cancers restent la deuxième cause de décès avec

1121 décès dus au cancer en 2016. Ils représentent 28,2% de tous les décès.

Les hommes (56%) sont plus touchés que les femmes (43,6%). Les trois cancers les plus mortels chez l'homme sont le cancer du poumon (174 décès), le cancer colorectal (60 décès) et le cancer de la prostate (52 décès).

Chez les femmes, le cancer du sein (94 décès), le cancer du poumon (73 décès) et le cancer colorectal (44 décès) représentent les causes de mortalité par cancer les plus fréquentes (Source: Service des Statistiques de la Direction de la Santé 2016).

Actions du Ministère de la Santé

- L'élaboration d'un «Plan national Tabac 2016-2020»: il vise tout d'abord la prévention du tabagisme chez les enfants et les jeunes, l'aide



au sevrage tabagique pour les fumeurs désirant s'arrêter de fumer et la protection de la population contre le tabagisme passif.

- L'élaboration d'un «Plan national de prévention du mésusage de l'alcool», ciblant notamment les jeunes.
- La promotion de l'alimentation équilibrée et de l'activité physique régulière à travers les actions de «Gesond iessen, Méi bewegen» (GIMB).

De son côté, la Fondation Cancer, organisme incontournable de la lutte contre le cancer, offre plusieurs services gratuits en termes de prévention comme le Food Lab (<http://www.cancer.lu/fr/food-lab>), Comment devenir non-fumeur (<https://maviesans-tabac.lu>) ou encore le FiTeam (<http://www.cancer.lu/fr/fiteam-fondation-cancer>). ■

Source: Communiqué du
Ministère de la Santé



Sante.lu



LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de la Santé

Direction de la santé

40% des cancers pourraient être évités en adoptant un mode de vie plus sain !

Outre le dépistage précoce, la prévention joue un rôle primordial dans la lutte contre le cancer. En effet, plus de 40% des cas de cancer pourraient être évités en réduisant les principaux facteurs de risque, à savoir: le tabagisme, la consommation nocive d'alcool, le surpoids et l'obésité, l'alimentation non équilibrée et le manque d'activité physique (sédentarité).

C'est dans cet objectif de prévention que la **Division de la médecine préventive de la Direction de la santé** avec la collaboration du programme **GIMB** (Gesond iessen - Méi bewegen) et le soutien de la **Fondation Cancer** ont développé les 4 axes de la campagne: *Refusez le tabac, Evitez l'alcool, Bougez plus et Mangez sainement*.

Lancée le 4 février, la campagne fera l'objet d'une large diffusion sur les réseaux sociaux. Des affiches, une brochure en 4 langues et un spot vidéo seront diffusés à partir du 4 février, durant 3 semaines dans les médias et au cinéma.

CONTRE LE CANCER ÉVITEZ L'ALCOOL

Gilles Müller



40 % des cancers pourraient être évités

CONTRE LE CANCER MANGEZ SAINEMENT

Gilles Müller



40 % des cancers pourraient être évités

NEW HOPE for ovarian and lung cancer patients

Tiercé gagnant pour AstraZeneca en oncologie

Le 14 novembre, AstraZeneca organisait à Luxembourg une soirée scientifique afin de partager avec les oncologues et spécialistes concernés les avancées récentes de trois molécules phares d'AstraZeneca. A l'honneur, l'élargissement de l'indication et la facilité d'utilisation accrue de Lynparza® (olaparib) dans le cancer de l'ovaire, sur laquelle nous aurons sans aucun doute l'occasion de revenir ultérieurement, ainsi que les enseignements de l'étude PACIFIC pour Imfinzi® (durvalumab) et de l'étude FLAURA pour Tagrisso® (osimertinib).

Dr R. Dehesbaye

C'est sur ces deux derniers sujets que nous nous penchons dans cet article, rédigé à l'heure des présentations du Dr Guy Berchem et du Dr Stefan Rauh. Le présent article a pour seule ambition de tenter de dégager quelques messages essentiels de cette soirée de haut niveau.

Imfinzi®: pour la première fois depuis plus de vingt ans un bénéfice de survie dans le NSCLC de stade III

Autre molécule novatrice, le durvalumab, qui a ouvert de nouveaux espoirs dans le cancer du poumon non à petites cellules. Au cours des vingt dernières années, en effet, comme l'a souligné le Dr Guy Berchem, on n'avait connu aucune amélioration majeure dans le traitement des formes de stade III non résécables.

L'étude de phase III PACIFIC a dès lors ouvert une nouvelle ère, en mettant en lumière une amélioration clinique significative de la survie globale sous durvalumab versus placebo dans la population ITT (HR = 0.68). L'étude

a montré en effet que le durvalumab permettait de prolonger la SSP médiane de près d'un an (11,2 mois) comparativement au placebo, soit une réduction de 48 % du risque relatif de progression de la maladie ou de décès par rapport au placebo chez tous les patients, quelle que soit l'expression du ligand de mort cellulaire programmée de type 1 (PD-L1).

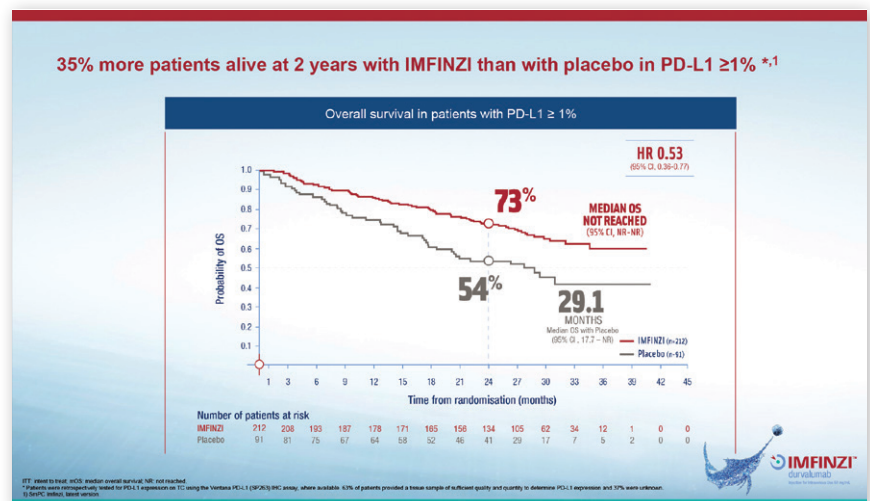
De plus, tous les critères secondaires de l'étude étaient satisfaits, et Imfinzi s'est avéré généralement bien toléré,

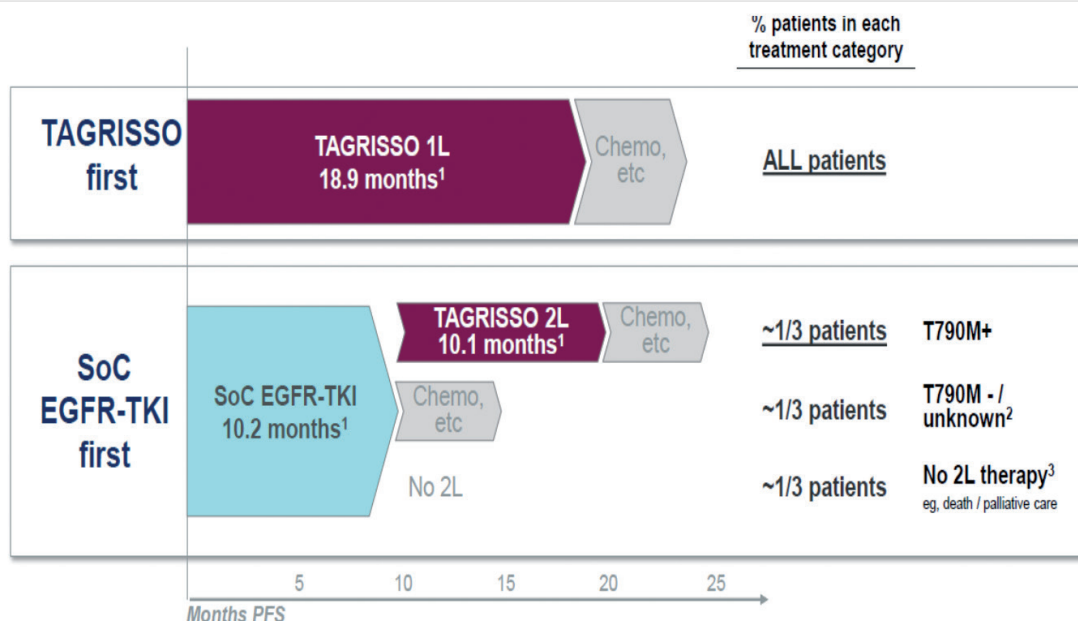
y compris après follow up prolongé, sans différence entre les groupes Imfinzi et placebo en ce qui concerne les réactions indésirables de grade 3-4 à médiation immunitaire, notamment pneumologiques.

L'approbation de l'EMA a été reçue le 24 septembre dans l'indication de la monothérapie pour le traitement du NSCLC localement avancé, non résécable, chez des adultes dont les tumeurs expriment le PD-L1 sur au moins 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine. Le durvalumab (Imfinzi®) est disponible au Grand-Duché de Luxembourg depuis le 1^{er} janvier.

L'étude PACIFIC était prévue pour analyser la population en intention de traiter, c'est-à-dire les patients tout venant, et le testing PD-L1 n'était pas obligatoire (37% des patients ne l'ont pas subi). Enfin, pour les patients où le statut PD-L1 a pu être réalisé, la biopsie a été réalisée avant la radiochimiothérapie. L'analyse du sous-groupe avec le seuil de cut-off de 1% est basée sur une analyse post-hoc requise par l'EMA.

C'est sur la base de cette analyse que l'EMA a restreint le traitement par Imfinzi aux patients avec un score PD-





1. Data from FLAURA and AURA3. 2. ~50% EGFRm patients who are tested after progression on 1L EGFR-TKI are T790M-positive. Also, ~25% of patients are not eligible for a tissue re-biopsy upon progression, ~20% of re-biopsies yield insufficient tumor tissue, and plasma testing for the EGFR T790M mutation is only ~53% sensitive vs tissue (AURA3). 3. Across major EGFR-TKI studies, as in FLAURA, ~30% of patients on SOC EGFR-TKIs receive no subsequent anti-cancer therapy—they may die before a recorded progression event or for other reasons (eg, rapid progression in the brain) receive palliative care only.

L1 $\geq$ 1%. Enfin, la sécurité du traitement est similaire indépendamment du statut PD-L1.

Pour le Dr Guy Berchem, PACIFIC est la première étude qui démontre un avantage de survie dans le cancer du poumon non résécable NSCLC de stade III, conférant ainsi au régime radio-chimiothérapie concomitante suivi de durvalumab le statut de nouveau standard thérapeutique.

Tagrisso®: en première ligne - validé par les guidelines ESMO

Nous avons déjà abordé dans nos colonnes l'adoption par l'EMA d'un avis positif recommandant l'extension de l'indication de Tagrisso® (osimertinib) afin d'inclure le traitement de 1^e ligne des patients adultes présentant un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

Cet avis s'appuyait sur l'étude de phase III FLAURA, étude clinique randomisée en double aveugle portant sur 556 patients dans 29 pays, qui a testé Tagrisso® en première ligne, et a été présentée au congrès de l'ESMO en 2017.

Les résultats de l'étude FLAURA avaient en effet 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/gefitinib ($p < 0,0001$).

Les résultats en termes de survie globale sont immatures mais ils montrent dans le même temps une tendance en faveur d'une amélioration de la survie globale, ce qui nous avait fait écrire, citant en cela le Dr Guy Berchem, que l'étude FLAURA propulsait 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.

Telle est également l'analyse du Dr Stefan Rauh, qui a souligné qu'en réservant l'osimertinib à la 2^e ligne aux patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR et de la mutation de résistance T790M, un tiers seulement des patients traités par un inhibiteur d'EGFR peuvent en bénéficier. Alors qu'au contraire, en utilisant l'osimertinib en 1^e ligne, on permet à tous les patients ayant une mutation activatrice de l'EGFR de bénéficier d'une PFS plus longue (voir figure).

Or, conclut le Dr Rauh, «la stratégie consistant à réserver le traitement le plus efficace pour la fin n'est jamais une bonne stratégie en oncologie». ■

Références:
[Etude Pacific.](#)
 Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC
 N Engl J Med 2018; 379:2342-2350
[Etude Flaura.](#)
 Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer
 N Engl J Med 2018; 378:113-125

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 déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique "Effets indésirables" pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients du RCP". **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'environ 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie à base de platine (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. List des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Posologie La dose recommandée d'IMFINZI est de 10 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois. Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immunomédiés sont décrites dans le tableau 1 (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Tableau 1. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement**

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sans indication contraire
Pneumopathie immuno-médiée / pneumopathie interstielle	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite immuno-médiée	Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 35 x LSN et/ou une bilirubine totale > 1,53 x LSN	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 5-8 x LSN ou une bilirubine totale > 3-5 x LSN	Interrompre définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN		
	ALAT ou ASAT concomitantes > 3 x LSN et bilirubine totale > 2 x LSN sans autre cause	Interrompre définitivement	
Colite ou diarrhée immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Hyperthyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Traitement symptomatique, voir rubrique "Effets indésirables"
Hypothyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Pos de changements	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénalienne immuno-médiée ou hypophyse/hypophysitisme	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué
	Grade 2-4	Pos de changements	Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite immuno-médiée	Grade 2 avec créatininémie > 1,53 x LSN (ou valeur initiale)	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 36 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN	Interrompre définitivement	
Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3	Interrompre définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Myocardite immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4, ou tout grade avec une biopsie positive	Interrompre définitivement	
Myosite/ Polymyosite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion	Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion
	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement	
Autres effets indésirables immunomédiés	Grade 3	Suspendre le traitement	Envisager une dose initiale de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement	

^a Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. ^b En l'absence d'amélioration dans les 3 à 5 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie adjuvante immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois, après laquelle IMFINZI peut être repris sur la base du jugement clinique. ^c Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou si l'un ou des signes d'insuffisance respiratoire en ce qui concerne les effets indésirables immunomédiés suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'origine et d'exclure d'autres étiologies. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation adjuvante d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immunomédiés récurrents de grade 3 ou 4 (sévéres ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables non immunomédiés, il faut envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basée sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). **Populations particulières** Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Sujet âgé** Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Insuffisance hépatique** Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de données d'exposition attendue (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Mode d'administration** IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse pendant une durée de 60 minutes (voir rubrique "Précautions particulières d'administration et manipulation" du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique "Précautions particulières d'administration 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** Résumés du profil de tolérance La tolérance d'IMFINZI (10 mg/kg) a été évaluée dans l'étude PACIFIC (n = 475) chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé non opérable, qui avaient auparavant terminé un traitement d'un mois à 2 cycles de chimiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours avant l'initiation de l'étude. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : toux (40,2 % vs. 30,3 % pour le placebo), infection des voies respiratoires supérieures (26,1 % vs. 11,5 % pour le placebo) et éruption cutanée (21,7 % vs. 12,0 % pour le placebo). L'effet indésirable le plus fréquent de grade 3-4 était une pneumonie (6,5 % vs. 5,6 % pour le placebo). L'incidence globale des effets indésirables de grade 3 ou 4 était de 12,8 dans les bras IMFINZI vs. 9,8 % pour le placebo. **Liste tabulée des effets indésirables** Le tableau 2 liste l'incidence des effets indésirables chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé non opérable de l'étude PACIFIC, d'après la fréquence du type d'effet indésirable indépendamment de la relation de causalité évaluée par l'investigateur. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés sous un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : 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). Les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Table 2. Effets indésirables liés aux patients avec un CBNPC localement avancé non opérable traités avec IMFINZI à 10 mg/kg**

	Tous grades (%)	Grade 34 (%)
Infections et infestations		
Infections des voies aériennes supérieures ^a	Très fréquent	0,4
Pneumonie ^b	Très fréquent	6,5
Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^c	Fréquent	0
Candidose buccale	Fréquent	3,2
Grippe	Fréquent	2,5

Affections endocriniennes			
Hypothyroïdie ^a	Très fréquent	11,6	0,2
Hyperthyroïdie ^a	Fréquent	8,2	0
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,2	0
Diabète sucré de type 1	Peu fréquent	0,2	0,2
Hypoparathyroïdisme/hypophyse	Rare ^d	<0,1	<0,1
Diabète insipide	Rare ^d	<0,1	<0,1
Affections cardiaques			
Myocardite	Rare ^d	<0,1	<0,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux / toux productive ^e	Très fréquent	40,2	0,6
Pneumopathie inflammatoire ^b	Très fréquent	12,6	1,7
Dysphonie	Fréquent	3,8	0
Pneumopathie interstielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	18,3	0,6
Douleur abdominale	Très fréquent	10,1	0,4
Colite ^f	Fréquent	1,1	0,2
Affections hépatobiliaires			
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^g	Fréquent	6,1	1,9
Hépatite ^h	Peu fréquent	0,6	0
Affections de la peau et des tissus sous-cutané			
Éruption cutanée ⁱ	Très fréquent	21,7	0,6
Prurit ^j	Très fréquent	12,4	0
Dermatite	Fréquent	1,5	0
Sueurs nocturnes	Fréquent	2,3	0
Affections musculaire-squelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgie	Fréquent	8,0	0,2
Myosite	Peu fréquent	0,4	0
Polymyosite ^k	Rare ^d	<0,1	<0,1
Affections du rein et des voies urinaires			
Créatininémie augmentée	Fréquent	4,6	0,2
Dysurie	Fréquent	2,3	0
Néphrite ^l	Peu fréquent	0,4	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fièvre	Très fréquent	14,7	0,2
Cédem périphérique	Fréquent	7,8	0
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures			
Réaction liée à la perfusion ^m	Fréquent	1,9	0

^a inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périmyogélien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies aériennes supérieures. ^b inclut infection pulmonaire, pneumonie à pneumocystis jirovecii, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomegalovirus, pneumonie à herpèsvirus, pneumonie à kaposi, pneumonie néoplasme, pneumonie à pneumocystis carinii et pneumonie staphylococcique. ^c des pneumopathies inflammatoires fongiques et des pneumonies fongiques ont été rapportées à des taux similaires entre les groupes IMFINZI et placebo dans l'étude PACIFIC. ^d des hépatites fatales et des polymyosites fatales ont été rapportées dans d'autres essais cliniques. ^e inclut grippe, infection locale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. ^f inclut hypothyroïdie et hypothyroïdisme auto-immunes. ^g inclut hypothyroïdie, thyroïdite auto-immune, thyroïdite, thyroïdite subaiguë et maladie de Basedow. ^h fréquence basée sur des événements non-observés dans l'étude PACIFIC mais observés dans d'autres essais cliniques. La plupart d'entre eux (n = 1889) inclut toux et toux productive. ⁱ inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. ^j inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. ^k inclut alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminasuries augmentées. ^l inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, et hépatotoxicité. ^m inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée purpurescente, éruption cutanée pustuleuse, éruption, eczéma et éruption cutanée. ⁿ inclut prurit généralisé et prurit. ^o inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulointersticielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extrarenale. ^p inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après. **Description des effets indésirables sélectionnés** IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immunomédiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immunomédiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 1889 patients de l'étude PACIFIC et de deux études supplémentaires. Une étude clinique multicohorte, en ouvert chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, et une étude en ouvert chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP. **Pneumopathie immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 79 (4,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (0,1 %) patient, et de grade 5 chez 2 (0,3 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 53 jours (de 1 – à 341 jours). Quarante-neuf patients sur 79 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients ont également reçu de l'infliximab. IMFINZI a été interrompu chez 26 patients. La résolution est survenue chez 42 patients. Une pneumopathie immuno-médiée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,0 %). Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans les bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 2 (1,7 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (fatal) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le temps médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, 11 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 3 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs 6 dans le groupe placebo. **Hépatite immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 19 (1,0 %) patients, y compris de grade 3 chez 11 (0,6 %) patients, et de grade 5 (fatal) chez 1 (0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 70 jours (de 15 à 312 jours). Treize patients sur 19 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 4 patients. La résolution est survenue chez 13 patients. **Colite immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 31 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 1 (0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 74 jours (de 1 à 365 jours). Seize patients sur 31 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab. IMFINZI a été interrompu chez 8 patients. La résolution est survenue chez 23 patients. **Endopneumopathie immuno-médiée** **Hypothyroïdie** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 13 (7,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 85 jours (de 6 à 378 jours). Parmi les 13 patients, 134 d'entre eux ont reçu un traitement hormonal substitutif. Deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie suite d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a été traité de prednisone d'IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie. **Hyperthyroïdie** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 34 (1,8 %) patients, y compris de grade 3 ou 4 n'a été observée. Le temps médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 195 jours). Vingt-six patients sur 34 ont reçu un traitement médical (thiazolidine, carbamazépine, carbamazépine ou béta-bloquant), 12 patients ont reçu de la thyroxine si possible de l'hypothyroïdie. 12 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 3 des 12 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie. Huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hypothyroïdie. **Insuffisance surrénalienne** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée est survenue chez 7 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 141 jours (de 10 à 265 jours). Les 7 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 2 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne. La résolution est survenue chez 1 patient. **Diabète sucré de type 1** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médié est survenu chez 1 (0,1 %) patient (grade 3). La base de données d'IMFINZI a été interrompu en raison d'un diabète sucré de type 1. Le délai de survenue a été de 42 jours. Le patient a reçu de l'insuline. **Hypophysitisme** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophysite immuno-médiée est survenue chez 1 (0,1 %) patient (grade 3). Ce patient a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et a également reçu de l'insuline. **Myalgie** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une myalgie immuno-médiée est survenue chez 34 (1,8 %) patients, y compris de grade 3 ou 4 n'a été observée. Le temps médian de survenue a été de 95 jours (de 28 à 239 jours). Deux (0,1 %) patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez les 3 patients. La résolution est survenue chez 2 patients. **Réaction cutanée immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une réaction cutanée ou une dermatite immuno-médiée est survenue chez 26 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 7 (0,4 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 74 jours (de 1 à 365 jours). Onze patients sur 30 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 2 patients. La résolution est survenue chez 18 patients. **Réactions liées à la perfusion** Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 35 (1,9 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,3 %) patients. **Anomalies des analyses de laboratoire** Chez les patients traités par le durvalumab dans l'étude PACIFIC, la proportion de patients qui ont présenté une anomalie des analyses de laboratoire aggravée par rapport à la valeur de départ était : 38,5 % (tous grades), 2,3 % (grades 3-4) pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 36,0 % (tous grades), 2,8 % (grades 3-4) pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 16,3 % (tous grades) pour l'augmentation de la créatinine, 26,5 % (tous grades) pour l'élévation de la TSH - LSN et au-dessus de la valeur de départ, 31,9 % (tous grades) pour la diminution de la TSH - LSN et au-dessus de la valeur de départ. Parmi les 1570 patients traités par IMFINZI à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et dont la présence d'anticorps antirécepteurs (anticorps anti-CD28 ou anti-CTLA4) a été évaluée, 2,9 % (5/1570) d'entre eux ont eu un résultat positif au test des ADA après sous-traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAbs) contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (8/1570) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. **Sujet âgé** Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CBNPC de 75 ans ou plus sont limitées. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division VigiMediEUKROSTION 11 Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be email: adviesadvies@afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Via Internet – Alès Marcourt (2120 Luxembourg) Site internet: <http://www.san.lu/fr/> ou par courrier Pharmacie Médicaments (voir la page 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** EU/1/18/152/01 – LSN – UN et au-dessus de la valeur de départ. **7. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 09-2018** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



Lésions frontières du sein: quelle prise en charge diagnostique et thérapeutique ?

La sénologie a vécu une évolution considérable ces dernières années avec le développement du dépistage et de moyens diagnostiques performants. Le nombre de diagnostics pour lésions infracliniques du sein s'est ainsi considérablement accru. À côté des lésions bénignes et malignes, nous avons pu voir apparaître de nouvelles entités: les lésions frontières. Ces lésions peuvent avoir une morphologie et une histologie bénigne sur les biopsies, mais du fait de leur hétérogénéité, il existe un risque relatif accru qu'elles soient associées à une lésion maligne et/ou d'évoluer ultérieurement vers un cancer du sein. La boîte de Pandore a été ouverte, et notre devoir est de savoir maîtriser ce qui s'en échappe, faute de couvrir par le principe de précaution, ce qui devient du sur-diagnostic et du sur-traitement.

Céline Buldgen

Les lésions frontières, regroupant plusieurs entités - dont les plus à risque sont l'hyperplasie canalaire atypique (HCA), l'hyperplasie lobulaire atypique (HLA), le carcinome lobulaire in situ (CLIS) et la métaplasie cylindro-cubique (MCC) -, posent aujourd'hui

problème en termes de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Ces lésions sont catégorisées en B3, mais au vu de leur hétérogénéité, certains auteurs utilisent une sur-classification: B3A pour les lésions sans atypie (papillomes, cicatrices radiaires...)

ou B3B pour les lésions avec atypies (hyperplasie canalaire atypique ou hyperplasie lobulaire atypique...).

La métaplasie cylindrique atypique (MCA)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la métaplasie cylindrique atypique comme une altération néoplasique supposée, de type ductal, caractérisée par le remplacement des cellules luminales normales par 1 à 3-5 couches de cellules avec atypies légères (bas grade ou grade intermédiaire).

Ces lésions sont le plus souvent révélées par microcalcifications observées à la mammographie, mais elles peuvent être également découvertes de manière fortuite dans les biopsies. Au microscope, on peut observer l'atteinte des acini qui deviennent distendus et kystiques, et tapissés par des cellules cubiques ou cylindriques (bordure stratifiée).

Diagnostiques différentiels: métaplasie cylindrique simple ou latente, hyperplasie canalaire atypique, carcinome canalaire in situ de haut grade adjacent aux lésions de métaplasie cylindrique.

- La MCA est une lésion de base de la cancérogenèse mammaire luminaire (RE+).
- Son association est fréquente mais non obligatoire avec des lésions plus évoluées: HCA, LIN, CCIS, CCI.
- Le diagnostic pose un problème de reproductibilité interobservateurs,
- Le risque de sous-estimation varie entre 0 et 30 % selon les études,
- La prise en charge thérapeutique dépend de la présentation clinique, de la taille des microcalcifications, de l'étendue des lésions, de la présence ou non de lésions associées sur la macrobiopsie. De ce fait, une collaboration radio-histologique étroite est fortement recommandée pour la prise en charge de ces lésions.

L'hyperplasie canalaire atypique (HCA)

Cette prolifération néoplasique intra-épithéliale, de type canalaire, est caractérisée par des cellules présentant des atypies de bas grade et qui sont associées à un risque modéré de progression vers un carcinome infiltrant. Le mode de découverte reste toujours la présence de microcalcifications détectées par mammographie. Sur le plan morphologique, l'HCA peut survenir soit dans un contexte de métaplasie cylindrique atypique ou sur le fond d'une hyperplasie canalaire simple. Sur le plan cytologique, les cellules présentent des atypies de bas grade ou de grade intermédiaire. Sur le plan architectural, ces lésions ont une architecture complexe (micropapillaire, pseudo-carcinome...).

Le diagnostic différentiel entre le carcinome canalaire in situ de bas grade et l'hyperplasie canalaire atypique est rendu difficile par le manque de reproductibilité du diagnostic de ces lésions.

Dr Olfa Chouchane Mlik, anatomo-pathologiste au Laboratoire National de Santé (LNS): *«Lorsqu'on hésite entre hyperplasie canalaire atypique et carcinome in situ canalaire de faible grade, il faut tenir compte de la taille de la lésion. On peut retenir le diagnostic d'hyperplasie canalaire atypique si la lésion n'excède pas 2 mm ou si elle est cantonnée à deux canaux séparés. Lorsqu'on hésite entre hyperplasie canalaire simple et hyperplasie canalaire atypique, on peut s'aider de l'immunohistochimie. L'hyperplasie canalaire simple conserve en principe l'expression des cytokératines (CK5 et CK6).»*

Retenons:

- Le taux de sous-estimation peut atteindre 65%, selon les études. Il est corrélé à la technique de la biopsie, au diamètre de l'aiguille utilisée, à la taille du foyer, à l'étendue des microcalcifications, à la persistance ou non du signal radiologique après biopsie.
- Le risque d'association à une lésion plus péjorative sur la pièce opératoire peut atteindre 25 à 35% des cas sur les exérèses chirurgicales complémentaires après un diagnostic d'hyperplasie canalaire atypique. Ce risque relatif est également présent quant à l'évolution ultérieure d'un carcinome infiltrant.
- En présence d'un diagnostic d'hyperplasie canalaire atypique sur macrobiopsie, l'exérèse chirurgicale est recommandée. Une surveillance codifiée est envisageable sous certaines conditions.

Les néoplasies lobulaires

Les néoplasies lobulaires correspondent à une prolifération non invasive de cellules non cohésives qui colonisent l'unité ductolobulaire. Ces lésions hétérogènes s'étendent de l'hyperplasie lobulaire atypique (de type LIN1 ou LIN2) au carcinome lobulaire in situ (de type LIN3: classique, avec nécrose ou pléiomorphe). Les lésions de carcinome lobulaire in situ de haut

grade (pléiomorphe associé à une nécrose centrale) ont un risque très élevé d'être associées à un cancer infiltrant qui peut atteindre 50% des cas.

La majorité des néoplasies lobulaires se caractérise par l'absence d'expression de l'E-cadhérine, une glycoprotéine transmembranaire impliquée dans l'adhésion cellulaire, en raison d'une mutation du gène CDH1.

Le risque de sous-estimation est variable selon les études, et les conditions de prélèvement. Les lésions néoplasiques sont associées à un risque de survenue d'un cancer infiltrant qui peut atteindre 30% dans certaines séries, sur des périodes de suivi supérieures à 15 ans. Le sein homolatéral peut être touché. Dans un tiers des cas, ce sera le sein controlatéral (avec 50% de sous-type lobulaire et 50% de type canalaire).

«En cas d'hyperplasie lobulaire atypique (LIN1, LIN2), la prise en charge thérapeutique dépendra de la présentation et du contexte familial. Il faudra donc privilégier une confrontation entre les données radiologiques et cliniques. En revanche, dans le cadre des carcinomes lobulaires in situ (LIN3), une exérèse chirurgicale est formellement recommandée, avec une exigence de l'obtention des berges saines, surtout quand il s'agit du sous-type pléiomorphe ou un sous-type avec nécrose qui ont un mode évolutif qui se rapproche plus des lésions de type canalaire que de type lobulaire.», explique le Dr Olfa Chouchane Mlik.

Les papillomes

Les lésions papillaires comprennent un large spectre de lésions allant du bénin (papillome bénin, papillomatose) à l'atypie (papillome atypique, papillome avec hyperplasie canalaire atypique), au malin (carcinome intrapapillaire, carcinome papillaire invasif). Ces lésions papillaires sont définies

par la présence de digitations stromales présentant un axe conjonctivo-vasculaire et sur lesquelles sont disposées des cellules épithéliales lumenales associées ou non à des cellules myoépithéliales.

Les critères diagnostiques permettant de différencier ces différentes lésions sont basés sur leur architecture globale, le type de cellules épithéliales les constituant, la présence ou l'absence de cellules myoépithéliales et l'expression des anticorps spécifiques du P63 et des cytokératines (CK5 et CK6) en immunohistochimie.

Les papillomes peuvent être de localisation centrale ou périphérique. Les papillomes périphériques sont plus fréquemment associés à des lésions péjoratives telles que l'hyperplasie canalaire atypique ou les lésions canalaire in situ.

Selon les études, le risque de sous-estimation varie, et peut atteindre pratiquement 40% des cas. L'exérèse est controversée. Une surveillance est préconisée pour les papillomes simples sous certaines conditions (confirmation de la présence de cellules myoépithéliales, absence de discordances radio-histologiques, aucun contexte familial mammaire à risque).

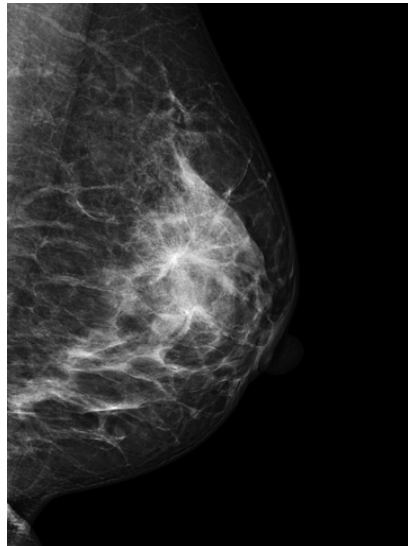
La cicatrice radiaire

Son principal diagnostic différentiel est le carcinome tubuleux. On peut s'aider de l'immunohistochimie, plus précisément de l'expression des anticorps spécifiques du P63, pour mettre en évidence la persistance des cellules myoépithéliales.

Les lésions de type mucocèles

Sont relativement rares.

La biopsie montre une structure dilatée avec une mucine qui part dans le stroma. Il est recommandé de faire une vérification chirurgicale complète de la pièce opératoire, avec éventuel-



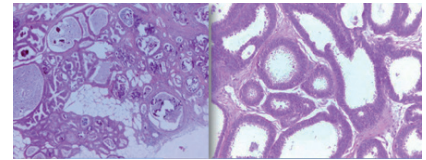
Exemple de cicatrice radiaire: diagnostic différentiel du carcinome mammaire.

lement des recoupes et une immunohistochimie, en vue de rechercher des lésions plus péjoratives associées, de type hyperplasie canalaire atypique voire de carcinome in situ.

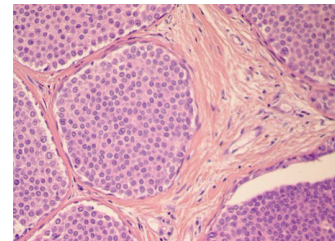
Les tumeurs phyllodes

Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs rares qui représentent moins de 1% des tumeurs mammaires. Ces tumeurs fibroépithéliales sont similaires aux adénofibromes, mais avec une composante prédominante du tissu conjonctif. Elles ont classiquement à la coupe, une structure foliée d'où leur nom de phyllodes (en grec: phyllos signifie feuille). Les tumeurs phyllodes sont classées en 3 grades selon la classification OMS de 2012: bénin, borderline, malin.

Les critères diagnostiques sont les suivants: aspect des limites tumorales (bien définies ou infiltrantes), cellularité stromale, activité mitotique stromale (cut-off à 5 mitoses et à 10 mitoses pour 10 champs à fort grossissement), atypies cellulaires stromales, présence d'un contingent hétérologue sarcomateux. Certaines anomalies chromosomiques peuvent également nous aider à grader les



Métaplasie cylindrique atypique



Carcinome lobulaire in situ

tumeurs phyllodes ou à établir un diagnostic différentiel avec un adénofibrome. Par exemple, la mutation de M12 dans 50% des cas de tumeurs phyllodes, se retrouve essentiellement dans le grade 1 et le grade 2.

Les tumeurs phyllodes malignes présentent un risque de métastases (dans 20% des cas sur un suivi de 5 ans), ainsi qu'un risque de récurrence locale (de grade identique ou supérieur) quand l'exérèse est incomplète.

Risque de sous-estimation: faut-il opérer toutes les patientes ?

Depuis l'introduction de la mammographie de dépistage, on détecte de plus en plus de lésions frontalières. Il s'agit donc d'estimer et de prévenir leur risque de transformation en lésion maligne. Le diagnostic des lésions frontalières est le plus souvent porté après macrobiopsie d'un foyer de microcalcifications ou micro biopsie d'une lésion solide. Mais chaque biopsie présente un risque de sous-estimer une lésion. Dr Fabienne Schaeffer, radiologue au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL): «Il convient d'améliorer notre diagnostic préopératoire afin de diminuer les risques de sous-estimation et surseoir à une opération chirurgicale. L'exérèse par macro biopsie avec

«Une IRM mammaire systématique n'est, à ce jour, pas recommandée pour éviter une prise en charge chirurgicale après diagnostic sur prélèvement percutané.»

aspiration représente aujourd'hui une alternative à la chirurgie, bien que l'approche diagnostique dépend de la taille de la lésion. Pour une lésion inférieure à 15 mm, une exérèse complète et thérapeutique par macro biopsie avec aspiration est envisageable. Pour une lésion >15 mm, le pathologiste doit absolument obtenir des prélèvements représentatifs, c'est-à-dire avoir un nombre satisfaisant de prélèvements, et cibler différents endroits de la lésion. Nous sommes aussi amenés à réaliser une surveillance des lésions frontières après exérèse, pourtant il n'existe aucun consensus actuel sur la fréquence, ni la durée de cette surveillance. Enfin, il est nécessaire de prendre en compte le type de biopsie qui a été réalisé. La visualisation d'une lésion par échographie doit faire appel à une micro biopsie utilisant une aiguille de 14 ou de 16 gauges. Quant aux macro biopsies, elles sont effectuées à l'aide d'aiguilles entre 8 et 12 gauges sous guidage échographique ou sous guidage stéréotaxique en présence de foyers de microcalcifications, voire sous guidage IRM (uniquement si la lésion est visualisée par IRM). Il est évident que le risque de sous-estimation d'une lésion, respectivement le risque d'avoir un upgrade histologique après exérèse chirurgicale dépend de la taille et du nombre des prélèvements. L'upgrade histologique se fait d'habitude pour les carcinomes canaux in situ ou les cancers invasifs de bas grade et est associé surtout aux lésions frontières avec atypies.»

Les facteurs qui doivent influencer la décision chirurgicale:

- L'âge.
- Les antécédents familiaux: augmentent le risque relatif (RR).
- Les associations lésionnelles: aug-

mentent le risque de sous-évaluation et le RR. Exemples: HCA + LIN1/2 (RR à 4,5), RS + HCA ou atypies (RR à 5), Papillomes unique (RR2)/multiple + atypies (RR à 7).

- Les conditions de prélèvement: exérèse de la totalité de l'image, difficultés de procédure, taille de l'aiguille, nombre de carottes.
- La concordance radio-histologique des biopsies: une histologie non concordante avec l'imagerie est une indication de deuxième prélèvement ou de chirurgie d'exérèse.
- La présence de la lésion sur les carottes avec ou sans microcalcifications.
- Les facteurs psychologiques et la perception du risque.

Lors de la «First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions)» en 2016, trois questions ont été posées:

- 1) Est-ce que toutes les lésions frontières doivent faire l'objet d'une chirurgie ?
- 2) Résection par macro-biopsie (VAB) ?
- 3) Si la lésion est enlevée par VAB la surveillance est-elle acceptable ?

Des **recommandations** ont ainsi été formulées en vue d'éviter le **sur-traitement chirurgical**:

- Une exérèse complète de la lésion frontière est toujours requise lorsque le diagnostic a été fait par micro biopsie.
- La résection complète de ces lésions par macrobiopsies avec aspiration doit être favorisée. Exceptions: la chirurgie est recommandée pour les hyperplasies canaux atypiques qui ont été prouvées après biopsie ainsi que pour les tumeurs phyllodes. Une surveillance peut toutefois être discu-

tée si la lésion d'HCA a été complètement enlevée par macro biopsie et en présence d'un foyer unifocal.

- Une surveillance étroite est nécessaire après exérèse des néoplasies lobulaires et des papillomes sans atypies. Une surveillance mammographique devra ainsi être instaurée pendant 5 ans, avec un premier contrôle à 6 mois, puis des contrôles annuels.
- Seule une concertation pluridisciplinaire peut permettre une attitude raisonnable.

Risque de cancer à long terme

Les patientes les plus à risque de développer un cancer à plus long terme sont celles qui présentent une hyperplasie canalaire atypique, une cicatrice radiaire avec ADH (hyperplasie canalaire atypique), une lésion papillaire ou une néoplasie lobulaire.

Dr Jean-Baptiste Olivier, chirurgien au CHL: «Nous devons faire face à une grande disparité des entités lésionnelles; chacune ayant un potentiel évolutif et un taux de risque de sous-évaluation qui lui est propre; ainsi qu'une disparité des interprétations histopathologiques et des techniques de prélèvement. Ce qui nous amène à faire une estimation du risque individuel. Face à un faible risque (<15%) de cancer à long terme, une attitude de surveillance et des conseils hygiéno-diététiques sont préconisés. Une surveillance accrue est impérative en cas de risque modéré (16%-25%). Nous manquons à ce jour de données cliniques nous permettant de proposer une chimioprévention par hormonothérapie aux patientes qui présentent un risque élevé (26%-50%). Enfin, la chirurgie préventive pourrait être évoquée si le risque de cancer à long terme est élevé (>50 %).» ■

Source: Conférence intitulée «Lésions frontières du sein et désescalade thérapeutique, surveiller ou opérer?», organisée le 15 novembre 2018 à l'Institut de gynécologie - Institut du sein, Luxembourg.

Forxiga®	P. P.	Remb. [§]
Forxiga® 10 mg 28 cpr.	44,58 €	100 %
Forxiga® 10 mg 98 cpr.	137,62 €	100 %

forxiga.
(dapagliflozin)



GLUCOSE OUT. RESULTS IN.

DON'T WAIT. MOTIVATE

Réduction significative de l'HbA_{1c}^{1*}



- 0.84 %

Diminution à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

Perte de poids soutenue^{1††}



- 2.9 kg

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

Diminution de la pression artérielle^{1†}



- 5.1 mm Hg

Diminution à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

INFORMATIONS ESSENTIELLES: 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. *Excipient à effet notoire:* Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. *Excipient à effet notoire:* Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec « 5 » gravé sur une face et « 1427 » gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. **4. DONNEES CLINIQUES: 4.1. Indications thérapeutiques:** Forxiga est indiquée chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en: *Monothérapie:* Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. *Association thérapeutique:* En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). **4.2. Posologie et mode d'administration:** *Posologie: Monothérapie et association thérapeutique:* La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). *Populations particulières:* *Insuffisance rénale:* Forxiga ne doit pas être initiée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min et doit être arrêtée en présence d'un DFG constamment < 45 mL/min (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale. *Insuffisance hépatique:* Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Sujets âgés (> 65 ans):* En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de dépression volémique doivent être pris en compte (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' 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 sécurité:* Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 235 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir 'Hypoglycémie' ci-dessous). *Liste tabulée des effets indésirables:* Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent 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), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo et de l'expérience post-commercialisation. Classe de systèmes d'organes - Très fréquent - Fréquent - Peu fréquent - Rare. Classe de systèmes d'organes: Infections et infections génitales associées:** *Fréquent:* Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées^{2,3,5}; Infection des voies urinaires^{2,3,5}; *Peu fréquent:* Infection fongique^{2,3}; *Rare:* Infection fongique^{2,3}. **Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition:** *Très fréquent:* Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)^{2,3}; *Peu fréquent:* Dépression volémique^{2,3,4}; *Sol** *Rare:* Acidocétose diabétique. **Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux:** *Fréquent:* Sensations vertigineuses. **Classe de systèmes d'organes: Affections gastro-intestinales:** *Peu fréquent:* Constipation^{2,3}. **Classe de systèmes d'organes: Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** *Fréquent:* Rash. **Classe de systèmes d'organes: Affections musculo-squelettiques et systémiques:** *Fréquent:* Douleur dorsale. **Classe de systèmes d'organes: Affections du rein et des voies urinaires:** *Fréquent:* Dysurie, Polyurie^{2,3}; *Peu fréquent:* Nycturie^{2,3}; *Rare:* Altération de la fonction rénale^{2,3}. **Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein:** *Peu fréquent:* Prurit vulvo vaginal^{2,3}; Prurit génital^{2,3}. **Investigations:** *Fréquent:* Augmentation de l'hématocrite^{2,3}; Diminution de la clairance rénale de la créatinine^{2,3}; Dyslipidémie^{2,3}; *Peu fréquent:* Elevation de la créatinémie^{2,3}; Elevation de l'urémie^{2,3}; Perte de poids^{2,3}. Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour des informations: La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés préférentiels: infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection péniennue, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire.² L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, uréthrite, infection rénale et prostatite.² La dépression volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés préférentiels suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension.² La polyurie regroupe les termes préférés suivants: pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire.² Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30 % pour dapagliflozine 10 mg versus 0,33 % pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite > 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le placebo.² La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5 % versus 0,0 %; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 %; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 %; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %.² Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les essais cliniques: rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôlés, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4 %) et pour les bras contrôlés (1,4 %) respectivement. Rapports chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Rapports par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2 % des sujets et ≥ 0,1 % chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. *Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie:* La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire à celle observée dans les autres groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémisants ou aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association au glimépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glimépiride (6,0 % et 7,9 %, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1 % et 2,1 %, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8 % des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. *Dépression volémique:* Des effets associés à une dépression volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparées de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). *Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées:* Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial ou ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. *Infections des voies urinaires:* Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 %; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. *Augmentation de la créatinémie:* Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex: diminution de la clairance de la créatinémie rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG ≥ 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG ≥ 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (18,5 % dapagliflozine 10 mg vs 9,3 % placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinémie ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. *Hormone parathyroïdienne (PTH):* De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. **Tumeurs malignes:** Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique 'Données de sécurité préclinique' du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. **Population spécifique: Patients âgés (> 65 ans):** Chez les patients de > 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des patients traités par dapagliflozine et 3,8 % des patients traités par placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale a été rapporté plus fréquemment par rapport à l'élévation de la créatinémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de > 65 ans, les effets indésirables liés à la dépression volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7 % et 0,8 % des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **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: **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 - Allee Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: www.mps.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** AstraZeneca ABSE 151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés, EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés, EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés, EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés, EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés, EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés, EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés, EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés, EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 11-2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **9. Références:** 1. Bailey CJ et al. Lancet. 2010;375(9733):2223-2233. 2. IQVIA database MIDAS 4/2018. 'Forxiga' n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'obésité ni de l'hypertension. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques. *Data are mean change from baseline; P<0.0001 vs placebo. 3. CNS Lu - Liste positive.



AstraZeneca
Diabetes



Thomas More
(1478 - 1535)

Théodore Kortum (1765-1847) établi à Stolberg dans la région d'Aix-la-Chapelle se plaignait vers 1800 de la mort cruelle réservée aux malades atteints de tuberculose pulmonaire et recommandait des doses létales de Laudanum, un opiate en vogue à l'époque. En 1801 le chirurgien Berlinoise Christian Ludwig Mursinna (1744-1823) avoua avoir soulagé à l'opium un malade souffrant d'un cancer de la langue envahissant le pharynx (Stolberg).

Christoph Wilhelm Hufeland (1762-1836), ami de Samuel Hahnemann (1755-1843) et médecin de Goethe, de s'opposer violemment contre Kortum et Mursinna en 1806. En 1835 le médecin Karl Ludwig KLOHSS (1800-?) établi à Zerbst en Allemagne, reprit le sujet en insistant bien sur le traitement de la douleur, mais en excluant carrément toute « mise à mort ».

L'euthanasie d'avant-guerre

Après une brève introduction dans la matière, je voudrais soumettre à votre réflexion deux articles parus dans la presse luxembourgeoise qui nous rappellent, que le problème de l'euthanasie est vieux comme le monde... et que les réponses standard font toujours défaut. Les articles en question sont d'autant plus intéressants qu'ils datent de l'avant-guerre et qu'ils sont exempts des arguments simplistes s'appuyant sur les excès du régime nazi. Les agissements des Nazis allaient, en effet, définitivement priver le terme d'euthanasie (en français « la belle mort ») de son innocence. Il m'a paru intéressant de rappeler ces textes parus plusieurs décennies avant ce crime allemand pour montrer comment le problème était discuté vers 1919-26.

Dr Henri Kugener

Au 14^e siècle Thomas More (1478-1535) proposa de laisser mourir les malades de faim ou de les délivrer pendant leur sommeil à l'approche de leur fin de vie. Francis Bacon (1561-1626) parlera de « l'art d'aider les agonisants à sortir de ce monde avec plus de douceur et de facilité ».

Le juriste saxon Caspar Questel nous surprend avec son traité publié en 1678, traitant d'une façon populaire

à l'époque de donner la mort: on retirait d'un coup sec l'oreiller sur lequel reposait la tête du malade, le mettant abruptement dans une position horizontale dans laquelle il mourait d'une suffocation plus ou moins rapide, moins pénible qu'une mort s'étalant sur plusieurs journées voire des semaines.

Mais qu'en était-il des médecins ? Quelle était leur attitude à l'égard de la fin de vie douloureuse ? Carl Georg

Le problème refit surface vers la fin du siècle, non par les soins d'un médecin, mais d'un enseignant: en 1870 Samuel D. Williams de Birmingham, instituteur et philosophe amateur écrivit qu'il était du devoir (!) du médecin de tuer au chloroforme un malade incurable souffrant de grandes douleurs. Un anesthésique destiné à tuer ! En 1895 l'étudiant en psychologie autrichien Adolf Jost (1874-1908) reprit cette idée du « droit de mourir » du malade qui refuse de souffrir inutilement.

Depuis, la discussion continue, elle rebondit à chaque cas publié, à chaque demande d'euthanasie introduite par un malade, sa famille ou la société.

La presse catholique

Fin du 19^e siècle le *Luxemburger Wort* semble avoir approuvé l'euthanasie... à l'alcool, une euthanasie donc dans le sens d'une « belle mort », non pas d'un raccourcissement de la vie: « gebe man den Alkohol all den Unglücklichen, deren Leben durch inoperable

oder recidivierende Carcinome u.dgl. verpfändet ist; (...) hier kann der Alkohol die Ernährung unterhalten und zur Euthanasie beitragen" (Luxemburger Wort, 6 janvier 1896). Le *Wort* ne reparlera d'euthanasie qu'en 1929 pour fustiger la justice française qui avait acquitté un certain Richard Corbett qui avait osé donner la mort à sa mère en stade final d'un cancer (Luxemburger Wort, 22 novembre 1929), une pauvre femme «qui hurlait de douleur depuis une semaine» (Gilbert Cesbron, *Il est plus tard que tu ne penses*, Editions Robert Laffont 1958).

Un premier article de presse

Le terrain était laissé libre à la presse libérale. «*L'Art de Mourir* du Binet-Sanglé, nous initie aux moyens de s'aller dissoudre dans le Grand Tout - sans douleur. C'est 'l'euthanasie', que maints médecins américains avaient soulevé comme problème soluble par les hommes de l'art, en cas de maladies incurables. Certes, que de malheureux cancéreux souffrent un long et inutile martyre, et pour qui la mort est une délivrance.» (L'Indépendance

luxembourgeoise, 19 octobre 1919). Le docteur Charles Hippolyte Louis Jules Binet, dit Binet-Sanglé (1868-1941), médecin militaire et psychologue, s'intéressa à l'euthanasie et au suicide assisté et publia à ce sujet *L'Art de mourir, défense et technique du suicide secondé*, aux éditions Albin Michel, 1919.

Un deuxième article de presse

«Le coup de grâce »

Le Jury de la Seine a acquitté récemment une jeune Polonaise, Mlle Uminska, qui avait tué par pitié son fiancé déjà agonisant et souffrant le martyre. En 1827, la Cour d'assises du Finistère s'était montrée moins miséricordieuse. Elle condamnait à mort un certain Lefloch qui, cédant aux supplications pressantes d'un ami atteint d'une maladie incurable, avait mis fin à ses jours pour mettre fin à ses tortures. Lefloch eut beau alléguer qu'il n'avait agi que par excès d'affection et d'humanité. Il eut beau montrer la lettre dans laquelle sa victime avait clairement manifesté le désir d'être, par lui, débarrassé du fardeau douloureux de la vie. La Cour de cassation rejeta son pourvoi en déclarant que si l'homicide de soi-même, c'est-à-dire le suicide, jouit d'une immunité pénale, l'homicide d'autrui, perpétré même sur les sollicitations de la personne tuée, constitue un meurtre qui ne trouve d'excuse particulière dans aucune disposition explicite de la loi. Bien rares, d'ailleurs, sont les exemples de ces meurtres accomplis avec sang-froid et préméditation. Dans une savante étude publiée par *la Revue de Paris*, le Dr Emile Forgue en cite quelques-uns, entre autres celui du colonel Combes qui, sous le premier Empire, n'hésita pas à achever d'un coup de pistolet, en plein champ de bataille, un de ses compagnons d'armes grièvement blessé, lequel l'avait supplié de mettre ainsi un terme à ses souffrances.

Mais, en général, les plus braves, les plus résolus, reculent d'horreur lorsqu'on sollicite d'eux un pareil service. Avant de faire abandonner Jaffa par ses troupes, Bonaparte avait suggéré au médecin en chef Desgenettes afin de les envoyer ad patres, d'administrer une assez forte dose d'opium à quelques pestiférés, qui pouvaient être un danger de contagion pour son armée. Desgenettes s'y refusa, disant que son métier était de guérir et non de tuer. Bonaparte n'insista pas et, plus tard, il avouait «qu'ayant beaucoup réfléchi à ce point de morale, il était resté convaincu qu'il valait toujours mieux laisser un homme subir sa destinée, quelle qu'elle fût.» Il affirma même sa conviction en répondant au général Duroc, qui, horriblement blessé à Bautzen, les entrailles pendantes, le suppliait de lui brûler la cervelle: *Je vous plains, mon pauvre ami. Mais je ne puis vous accorder cette grâce. Il faut souffrir jusqu'à la fin!*

Le fameux anthropologiste Enrico Ferri n'avait pas caché, lui, qu'il était d'un avis contraire et, qu'en pareil cas, il n'hésiterait pas à souscrire au vœu d'un patient, du moment où son mal serait sans remède et où ses douleurs excéderaient ses forces. Or, un jour, un homme se présenta à lui, en proie à une agitation extrême et, lui rappelant la théorie qu'il professait, lui réclama son assistance pour le faire mourir. Son cas paraissait désespéré. Ferri hésita pourtant. Et, au lieu de le tuer, il le soigna avec tant d'habileté et de dévouement, qu'il parvint, sinon à le guérir, du moins à lui redonner le goût de la vie. Dans une lettre à Flaubert, Edmond de Goncourt a raconté comment il avait failli être le meurtrier de son frère Jules. Au moment de son agonie, celui-ci souffrait un tel martyre qu'Edmond prit le parti d'y couper court. Il écrivit une lettre, destinée au commissaire de police, dans laquelle il déclarait se voir réduit par les circonstances à tuer son frère et à se tuer ensuite. Puis, s'armant d'un revolver, il s'avança vers le lit de



L'Utopie, de Thomas More

Jules qui, au même instant, ouvrit les yeux. «Son visage, rapporte l'écrivain, exprima alors une telle surprise et une telle angoisse que je jetai mon arme au loin et que je m'effondrai en sanglotant sur le lit de mon frère.»

Un être humain a-t-il le droit de tuer un de ses semblables par pitié ? Tel est le problème angoissant qu'examine sous toutes ses faces le Dr Forgue dans son curieux essai sur l'Euthanasie. Il nous rappelle que, si la chose est aussi vieille que le monde, le mot n'a été créé qu'au dix-septième siècle (par François Bacon, philosophe et grand chancelier d'Angleterre) et qu'il signifie exactement: bonne mort, mort douce et sans souffrance. Il nous apprend qu'en 1903, le *New-York State Medical Association* mit à l'étude le droit pour le médecin d'abréger l'existence de malades inguérissables; que, quelques années plus tard, les législateurs américains des Etats d'Iowa et d'Ohio furent saisis de propositions tendant à autoriser, en certains cas, le coup de grâce euthanasique; que des projets de loi semblables furent déposés, d'ailleurs sans succès, en Saxe et jusque devant le Reichstag; que Nobel songea à créer, à Rome et à Milan, des établissements spéciaux où les désespérés de la vie eussent pu trouver une mort «confortable» et qu'il existe, enfin, toute une littérature consacrée au moins incidemment à l'euthanasie, depuis l'Utopie, de Thomas Morus, le *Novum Organum* de François Bacon, jusqu'au *Maître de la Terre* de Benson, à *l'Histoire des temps à venir* de Wells et à la pièce de M. René Berton jouée au Grand-Guignol. Maurice Maeterlinck, dans son livre sur la Mort, a émis l'espoir qu'un jour, la science ne se refusera peut-être plus à «raccourcir nos disgrâces» et que la loi permettra au médecin de donner aux incurables le coup de grâce.

D'ardents polémistes ont fait observer que, tandis qu'un chef d'Etat peut faire grâce de la vie à un criminel, un

Si l'homicide de soi-même, c'est-à-dire le suicide, jouit d'une immunité pénale, l'homicide d'autrui, perpétré même sur les sollicitations de la personne tuée, constitue un meurtre qui ne trouve d'excuse particulière dans aucune disposition explicite de la loi.

médecin ne peut faire grâce de la mort à un honnête homme. Un gredin fusillé reçoit le coup de grâce de ses exécuteurs. Une innocente victime du mal le plus atroce n'a à attendre de personne sa délivrance. En attendant, dans tous les pays civilisés, la loi et la morale continuent à obéir au catégorique *Non occides* de l'Evangile. A cela, il y a, en dehors de toute idée religieuse, deux raisons péremptoires: la faillibilité du pronostic médical et la cruauté de révéler au malade son véritable état. Néanmoins, les médecins consentent assez fréquemment, aujourd'hui, lorsqu'il ne leur reste plus aucun espoir de sauver leurs malades, sinon à endormir, du moins à assoupir leurs dernières souffrances. *Guérir parfois, soulager le plus souvent, ne tuer jamais*, telle semble être leur devise. Leur mission est aussi de pratiquer l'euthanasie morale, c'est-à-dire de reconforter jusqu'à la fin ceux qui ont mis en eux leur confiance afin que, selon le mot de Dastre, le besoin de la mort leur apparaisse aussi naturel à la fin de la vie que le besoin du sommeil à la fin du leur. Signé Henri Nicolle (L'Indépendance luxembourgeoise, 27 mars 1925).

En 1827 Jean-Marie Le Floch avait abattu d'un coup de carabine, à sa demande, un lieutenant du régiment de Hohenlohe mis à la réforme pour aliénation mentale et manie suicidaire. La sentence capitale prononcée par la Cour d'assises du Finistère fut exécutée, et Le Floch décapité (Graven, p.126) resp. gracié ? <http://laveuveguillotine.pagesperso-orange.fr/Condamnations1811-1831.html>

Melle Uminska fut acquittée. Entrée dans les ordres, elle passera le reste de

sa vie à soigner les cancéreux (Graven, p.123). Emile Auguste Forgue (1860-1943) était chirurgien, directeur du Centre anticancéreux de Montpellier à partir de 1924, Membre de l'Institut (Académie nationale de médecine et académie de chirurgie).

Alfred Nobel, lui-même de tendance mélancolique, avait songé à créer un établissement d'euthanasie pour les personnes désireuses d'en finir avec l'existence. Ainsi avait-il proposé à Eugène Crispi, premier ministre d'Italie, la somme de 3 millions de Lires afin de créer à Rome ou à Milan un établissement d'euthanasie pour ceux qui sont fatigués de vivre (Wikipedia).

Charles Jules Henri Nicolle (1866-1936), médecin, microbiologiste, feuilletoniste, philosophe et historien, était Prix Nobel de Physiologie resp. de Medicine en 1928.

Albert Dastre (1844-1917) est un médecin biologiste et physiologiste français. En 1903, dans son ouvrage *La vie et la mort*, il se fait le défenseur de la «doctrine de l'énergie».

L'Euthanasie, nom barbare ! Idée venue de l'Amérique du Nord ! C'est l'art de tuer les malades incurables ! (Dr Foveau dans: L'Indépendance luxembourgeoise, 14 juin 1925). François-Victor Foveau de Courmelles (1862-1943) était docteur en médecine (Paris, 1888), licencié en physique, en sciences naturelles et en droit, pionnier en France de l'électrothérapie et de la radiographie, conférencier et publiciste. Un «nom barbare» pour une chose qu'une partie de la société occidentale semblait bien accepter dans l'entre-deux-guerres.



Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France

Mlle Uminska en cour d'assises: [photographie de presse] / [Agence Rol]

En automne 1925 la presse libérale de revenir sur le sujet «(le cancer est une) maladie souvent si douloureuse que les Américains ont proposé le droit médical de tuer, l'Euthanasie, pour abrégier les souffrances, et que se sont déjà arrogés certains parents tuant les leurs et que la Justice a acquitté.» (L'Indépendance luxembourgeoise, 23 octobre 1925).

Même la presse libérale hésita à approuver pleinement l'euthanasie: «On tue son prochain avec facilité, amour, passion, envie, pitié. Oui, 'pitié', car en cas de souffrances horribles de l'aimé ou de l'aimée: *Si tu m'aimes, tue-moi*, comme écrit Ch. Ecila, semble devenir une règle. Le cancer si torturant a déjà été ainsi abrégé par des proches, par l'amante, par le mari. Ce droit de vie et de mort, cette euthanasie comme l'appellent les Américains, ne peut cependant entrer dans nos mœurs. Il serait ainsi trop commode de se séparer de son prochain, de le supprimer... gratuitement» (L'Indépendance luxembourgeoise, 11 novembre 1926).

Charles Ecila (1882-?), homme de lettres, était Officier de l'Instruction publique et secrétaire général de la Société de Prévoyance des Ecrivains combattants et de l'Association des anciens Journalistes du front.

Etat actuel

En France, l'euthanasie est illégale, mais le code pénal distingue l'euthanasie active - le fait de provoquer directement la mort (assimilé à un homicide)

- et l'euthanasie passive - «l'abstention thérapeutique» (considérée comme non-assistance à personne en danger). L'Allemagne permet «l'euthanasie passive» - le fait de débrancher une machine, n'est pas illégal si le patient a donné son consentement.

En Suisse l'euthanasie active directe est interdite, mais l'euthanasie passive bénéficie d'un vide juridique.

Les Pays-Bas (2001), la Belgique (2002) et le Luxembourg (2009) l'ont légalisé. Risque donc d'un «tourisme de la mort»? Le nombre d'étrangers se rendant en Suisse pour se donner la mort a été multiplié par deux entre 2009 et 2012 (Le Parisien, 21 août 2014). Une tendance qui s'accélère: l'explosion des cas de suicides assistés alarme les autorités tessinoises. Selon la police cantonale, 50 cas ont été rapportés en 2015, contre 17 en 2014 et 12 en 2013. Parmi les 50 personnes ayant recouru au suicide assisté en 2015, 27 venaient d'autres pays (Le Temps, 29 janvier 2019).

Est-il permis de donner la mort sur demande, faut-il tuer par amour ? A chacun de nous d'y réfléchir. Nous continuons tous, malgré la dépénalisation, à nous interroger, à chanceler entre le *Agis, si tu pourras supporter les conséquences de ton acte d'un Paul Valéry* et le *Tu ne tueras point* de la Bible. ■

Littérature:

- Jean Graven, Le procès de l'euthanasie, Editions Staempfli, Berne 1964. <https://core.ac.uk/download/pdf/20653267.pdf>
- Tobias Schrader, Sterbehilfe: Geschichte und Recht in Europa am Beispiel von Deutschland und Frankreich, Verlag Tectum 2012. https://books.google.at/books?id=ngN4DwAAQBAJ&pg=PA37&lpg=PA37&dq=kopf-kissen++sterbehilfe&source=bl&ots=VLWy2R91F0&sig=MFGHJzZ0JEitUlvai_a_nX2IG7UA&hl=de&sa=X&ved=2ahUKewjkk4L-g9rfAhXN-aQKHyoTB9kQ6AEwAnoECACQAQ#v=onepage&q=kopf-kissen%20%20sterbehilfe&f=false
- Mursinna, CL: Etwas über den Gebrauch des Cosmischen Mittels und dessen Wirkung. Journal für die Chirurgie, Arzneykunde und Geburtshülfe 1801; 1: 440-479.
- Questel, C: Dissertatio academica de pulvinari morientibus non subtrahendo, von Abziehung der Sterbenden Haupt-Küssen, ex moralibus, divinis, juris item ac artis medicae principiis methodice proposita, et exemplis rarioribus illustrata. Jena: Gollner, 1678.
- Michael Stolberg, Seine unbeschreiblichen Leiden gemildert und sein Ende befördert, Deutsches Ärzteblatt 38/2009 p.1836-38.

Foulques

Drôle et désespéré, ce roman de Véronique Boulais raconte ce qui se joue lorsque les solitudes s'entrechoquent, et questionne avec sagacité notre rapport aux autres, à l'amitié, à l'amour, à l'argent et à la mort.

Lui, c'est Foulques-Marie Béranger-Castex: abonné à ses séances de psy qui sont sa principale occupation dans la vie, monomaniacque et soupe au lait, célibataire sans argent ni emploi, il est en décalage complet avec le reste du monde. Elle, c'est la narratrice: enseignante chahutée par ses élèves, récemment quittée par son grand amour Jacques, elle semble attirer à elle les catastrophes comme un aimant. Ces deux-là se rencontrent, se lient d'amitié, puis se brouillent. Dix ans plus tard, ils se retrouvent. Dans l'intervalle,

Foulques a hérité d'une fortune colossale, qu'il dépense inconsidérément, en offrant à ses amis des téléviseurs, des voitures, des dîners, et des séjours en groupe dans des palaces.

À sa suite, et avec une improbable petite troupe de solitaires rassemblés par Foulques, la narratrice se laisse entraîner à Venise, puis à Londres, dans une série d'aventures cocasses qui la renvoient à son passé amoureux et amical, et dont elle ne sortira pas tout à fait indemne... ■



Je m'en tape et j'assume !

Ce livre d'Alexandra Reinwarth est frais, rythmé, drôle et plein d'idées pour se libérer de grosses contraintes que l'on s'impose au quotidien au niveau personnel ou professionnel. On adore son franc parler, sa façon d'exposer les faits, de critiquer sa copine : elle est tout simplement excellente...



Il y a des moments dans la vie où il devient évident que quelque chose doit changer. Alexandra Reinwarth nous donne les clés pour améliorer sa qualité de vie et consacrer plus de temps à l'essentiel, il faut définir ses priorités et tout simplement se débarrasser de ce qui est sans importance.

Avec un humour décapant et un sens pratique d'une efficacité redoutable, Alexandra livre ses découvertes et ses astuces pour enfin se libérer de ce qui nous empoisonne l'existence. Comment savoir de quoi il faut se débarrasser ? Comment arrêter de se soucier de l'avis des



AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

- > des exemplaires du livre *Foulques*, de Véronique Boulais.
- > des exemplaires du livre *Je m'en tape et j'assume*, d'Alexandra Reinwarth.

Merci aux éditions Lattès.

Merci aux éditions Marabout.

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

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

autres ? Grâce à elle, on voit un peu mieux comment de petites décisions peuvent avoir un impact énorme sur la qualité de vie. ■

Festivak

Un événement à ne pas manquer

Le festival des migrations, des cultures et de la citoyenneté est de retour comme chaque printemps depuis 36 ans. Ce festival montre toute la diversité de la citoyenneté et des cultures au Luxembourg. Cette manifestation montre l'engagement associatif partagé par tous, souligne la contribution de nombreuses cultures dans une citoyenneté et un avenir commun.

L'occasion de découvrir des ateliers de tricotage, de bricolage, de métissage culturel. Les associations issues de l'immigration, les associations héritières de l'immigration et toutes celles sensibles aux relations interculturelles tissent et retissent, tricotent et raccommodent les liens et les identités de références.

Les vendredi 1- samedi 2 et dimanche 3 mars

Où ? LuxExpo THE BOX Kirchberg



©Pierre Cester, 2018

Concert

Patrick Bruel is back

Patrick Bruel fait son grand retour sur le devant de la scène. Il présentera son nouvel album intitulé «Ce soir on sort...» qu'il a mis deux ans à créer avec beaucoup d'amour et d'envie. Et il livrera un nouveau show avec toujours la touche Bruel. Ce tour



©Sandrine Gomez

2019 vous fera voyager ici et là, entre succès mythiques et audaces toujours inattendues. Notons que Bruel a vendu des millions d'albums, a livré des tournées gigantesques. Ses concerts restent gravés dans les mémoires car l'artiste est toujours très émouvant.

Le vendredi 1^{er} mars au Galaxie d'Amnéville, France. Le samedi 22 juin au Zénith de Nancy, France.
Infos: www.label-ln.fr

Soirée

Génération 90 avec DJ Mast

Ce DJ est une véritable référence des dancefloors, 1000 dates officielles dans toute la France, un des DJ français les plus sollicités.

Concepteur des soirées Génération 90, 5^e au classement TOP 100 DJ Musicboxlive France en 2017, DJ Mast enflamme toutes les salles où il se produit et il vient mixer au CHAPITO !

Technique irréprochable, style personnel, programmation musicale dyna-

mique et variée... qui dit mieux ?

Aux platines à partir de 21h30, DJ Mast recevra en guest stars 2 groupes mythiques des années 90: Londonbeat et C+C Music Factory. Un plateau digne des discothèques les plus branchées !

Le vendredi 8 mars

Où ? Au Casino 2000 de Mondorf-les-Bains

www.casino2000.lu



Familles

Atelier parents-enfants avec iPads

Un dimanche par mois un atelier parents-enfants est organisé autour de tablettes tactiles. Pendant une heure, un médiateur invite à découvrir en famille la richesse des applications sur tablettes. Ces applications, conçues pour les enfants, titillent leur imaginaire, aiguissent leur sens critique et proposent une relation plus créative aux écrans.

Info et réservations au +352 22 50 45 ou klik@casino-luxembourg.lu





Pour vos patients

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



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 rapport 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



Kurse in der Schwangerschaft:

NEU: Dancing For Birth™

Itzig: Beginn jeweils im Februar

Geburtsvorbereitung

Itzig: Beginn jeweils im Februar

Stillvorbereitung

Itzig: am 07.02. Donnerstagabend

Kurse für Eltern:

Crash cours - 1. Hilfe am Kind

Itzig: am 09.02



Ateliers de psycho-oncologie pour les patients et les familles

De 13h30 à 15h30, salle de conférence au 1^{er} étage du site CHL Maternité

Vendredi 22 février

L'intérêt de l'hypnose et de EMDR dans la prise en charge du cancer.

Ateliers de relaxation, de stabilisation émotionnelle

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

Mardi 19 mars

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

Mardi 9 avril

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

Mardi 14 mai

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

Mardi 11 juin

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



Les animations de groupe de la Clinique du Diabète

Lundi 4 mars de 17h à 19h

Thème: Hyperglycémies, acidocétose, resucrage

Lieu: Hôpital Kirchberg, salle U202, niveau -1

Orateurs: Dr de la Hamette et les infirmières de la clinique du Diabète

Lundi 1^{er} avril de 17h à 19h

Thème: Mieux gérer les courses et les sorties au restaurant

Lieu: Hôpital Kirchberg, salle U202, niveau -1

Animé par une diététicienne et les infirmières de la Clinique du Diabète

Lundi 6 mai de 17h à 19h

Thème: Prévention, sport et hypoglycémies, amélioration du métabolisme

Lieu: Hôpital Kirchberg, salle U202, niveau -1

Animé par Dr Braun Anja, une diététicienne, un kinésithérapeute et les infirmières de la Clinique du Diabète

Lundi 3 juin de 17h à 19h

Thème: Que faire lors de: voyage, décalage horaire, vaccin, maladies infectieuses, examens divers, formalités administratives

Lieu: Hôpital Kirchberg, salle U202, niveau -1

Animé par dr Rancier et les infirmières de la Clinique du diabète

AIDEZ VOS PATIENTS À RETROUVER CONFIANCE EN LEUR SOMMEIL.

Stilnoct®



SABE.ZOL.17.03.01.03

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT STILNOCT 10 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Zolpidem hémihydrate 10 mg. Excipients : Chaque comprimé pelliculé de Stilnoct contient 90,4 mg lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés Les comprimés sont blancs, oblongs et ont une barre de cassure. **4. DONNÉES CLINIQUES** **4.1. Indications thérapeutiques** Le zolpidem est indiqué pour le traitement à court terme de l'insomnie chez les adultes dans les situations où l'insomnie est déformante ou cause une détresse sévère chez le patient. Cependant, tous les troubles de sommeil ne nécessitent pas un traitement hypnotique : ceux qui sont la conséquence d'une maladie physique ou mentale peuvent être soulagés par un traitement spécifique de la maladie en question. **4.2. Posologie et mode d'administration** Comme pour tous les hypnotiques une utilisation à long terme du zolpidem n'est pas recommandée. Le traitement doit être aussi court que possible. En général, la durée du traitement varie de quelques jours à 2 semaines avec un maximum de 4 semaines, y compris la période de sevrage. Le mode de sevrage doit être adapté individuellement. Dans certains cas, un allongement de la durée maximum de traitement peut-être nécessaire. Alors, il est nécessaire aussi de ré-évaluer la situation clinique du patient. **Posologie** Le traitement doit être pris en une seule prise et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit. La dose journalière recommandée pour les adultes est de 10 mg. La prise doit avoir lieu immédiatement au moment du coucher. Le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 10 mg ne doit pas être dépassée. **Groupes spécifiques Patients âgés** : Dans la mesure où les patients âgés ou infirmes peuvent être particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, chez des personnes, une dose de 5 mg est recommandée. La dose totale de STILNOCT ne dépassera pas 10 mg pour cette catégorie de patients. **Population pédiatrique** : Le zolpidem n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes dans ce groupe d'âge. Les preuves disponibles issues d'essais cliniques contrôlés par placebo sont présentées à la rubrique 5.1. **Insuffisance hépatique** : Dans la mesure où la clearance et le métabolisme du zolpidem sont diminués dans l'insuffisance hépatique, la posologie doit commencer par 5 mg chez les insuffisants hépatiques avec une attention particulière chez les personnes âgées. Chez les adultes (moins de 65 ans), la posologie peut être augmentée à 10 mg seulement si la réponse clinique est insuffisante et si le médicament est bien toléré. **Mode d'administration** STILNOCT agit rapidement et il doit donc être pris immédiatement avant d'aller au lit ou au lit. **4.3. Contre-indications** STILNOCT ne doit pas être administré dans les cas suivants : • hypersensibilité au zolpidem ou à l'un des constituants non actifs du médicament, • insuffisance hépatique grave, • insuffisance respiratoire aiguë et/ou sévère. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi MISES EN GARDE** Il est demandé au médecin d'informer le patient sur les risques liés à l'utilisation d'hypnotiques et d'examiner avec lui/elle les traitements alternatifs non pharmacologiques. Le zolpidem doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant du syndrome d'apnée du sommeil et de myasthénie grave. **Insuffisance respiratoire** : Dans la mesure où les hypnotiques peuvent déprimer la fonction respiratoire, une attention particulière est à observer chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise (voir rubrique 4.8). **Insuffisance hépatique** : En cas d'insuffisance hépatique grave les hypnotiques comme le zolpidem ne sont pas indiqués car ils peuvent précipiter une encéphalopathie (voir 4.2. Posologie et mode d'administration). Se reporter aux recommandations de posologie. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI Informations générales** La cause de l'insomnie doit être identifiée, dans la mesure du possible. Les facteurs sous-jacents sont à traiter avant de prescrire un hypnotique. Ne pas réussir à résoudre l'insomnie après 7 à 14 jours de traitement, peut indiquer l'existence d'une attente primaire psychiatrique ou physique et le patient doit être soigneusement ré-évalué, à intervalles réguliers. Le médecin prescripteur doit tenir compte des informations générales ci-dessous, concernant les effets consécutifs à l'administration des benzodiazépines ou des autres agents hypnotiques. **Patients âgés** : Se reporter aux recommandations de posologie. En raison de l'effet myorelaxant, il existe un risque de chute et donc de blessures en particulier chez les patients âgés s'ils se lèvent la nuit. **Patients de pédiatrie** : La tolérance et l'efficacité du zolpidem n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Dans une étude de 8 semaines en pédiatrie (patients âgés de 6 à 17 ans), avec insomnie associée au trouble de déficit d'attention et/ou hyperactivité (TDAH), des troubles psychiatriques et du système nerveux comprenant les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés au cours du traitement par le zolpidem versus placebo. Ils incluaient vertiges (23,5% vs 1,5%), céphalées (12,5% vs 9,2%) et hallucinations (7,4% vs 0%). (voir Posologie et mode d'administration). **Maladies psychiatriques** : Les hypnotiques tels que le zolpidem ne sont pas recommandés comme traitement de première intention, des maladies psychiatriques. **Amnésie** Les sédatifs/hypnotiques tels que le zolpidem, peuvent induire une amnésie antérograde. Cet état survient le plus souvent plusieurs heures après l'ingestion du produit. Pour diminuer ce risque, les patients doivent s'assurer qu'ils pourront avoir une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures (voir rubrique 4.8). **Altérations des fonctions psychomotrices** Le risque d'altération des fonctions psychomotrices, dont l'aptitude à conduire, augmente dans les situations suivantes : • prise de ce médicament moins de 8 heures avant d'exercer une activité qui requiert une vigilance (voir rubrique 4.7) ; • prise d'une dose supérieure à la dose recommandée ; • co-administration avec d'autres dépresseurs du système nerveux central, d'autres molécules qui augmentent les concentrations sanguines de zolpidem, ou avec de l'alcool ou encore des substances illicites (voir rubrique 4.5). Zolpidem doit être pris en une seule prise immédiatement au moment du coucher et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit. **Dépendance** : Comme pour les autres médicaments sédatifs/hypnotiques, le zolpidem doit être utilisé avec précaution chez les patients qui présentent des symptômes de dépendance. En raison du risque de surdosage intentionnel chez de tels patients, la plus faible quantité possible de zolpidem doit leur être fournie. Une dépendance préexistante peut être démasquée pendant l'utilisation du zolpidem. Comme l'arrêt brutal du traitement sera associé à des symptômes de sevrage. Ceux-ci peuvent être : céphalées ou douleurs musculaires, anxiété extrême et tension, nervosité, confusion, irritabilité et insomnie. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir : manque de sommeil, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit ou au contact physique, hallucinations et convulsions épileptiques. **Isométrie de rebond** : À l'arrêt d'un traitement hypnotique, un syndrome de rebond transitoire peut survenir au cours duquel les symptômes qui ont conduit à l'administration d'agents sédatifs/hypnotiques peuvent être aggravés. Il peut être accompagné d'autres réactions incluant des mouvements d'humeur, de l'anxiété et de la nervosité. Il est important que le patient soit informé de la possibilité de ce phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété que de tels symptômes ne surviennent quand le produit sera arrêté. Dans la mesure où le risque de symptômes de sevrage ou de phénomène de rebond est plus grand après un arrêt brutal du traitement, il est recommandé de stopper le traitement en réduisant la dose par étapes successives. Dans les cas d'agents sédatifs/hypnotiques à courte durée d'action, il existe des indications selon lesquelles les phénomènes de sevrage peuvent se manifester pendant l'intervalle de dosage. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. (maladies hépatiques rares). **5. INTERACTIONS avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction** **Alcool** : La consommation simultanée d'alcool n'est pas recommandée : l'effet sédatif peut être accentué en cas d'utilisation de STILNOCT avec l'alcool, affectant la conduite de véhicules et de machines. **Dépresseurs du système nerveux central** : Le renforcement de l'effet dépressif peut se produire en cas d'usage concomitant d'antipsychotiques (neuroleptiques), hypnotiques, anxiolytiques/sédatifs, antidépresseurs, analgésiques narcotiques, antiparkinsoniens, anesthésiques et antihistaminiques sédatifs. **Majoration de la dépression centrale** en cas de prise concomitante. Augmentation possible de la somnolence et de l'altération des fonctions psychomotrices le lendemain de la prise. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubriques 4.4 et 4.7). Des cas isolés d'hallucination visuelle ont été rapportés chez les patients prenant du zolpidem en association avec des antidépresseurs comme le bupropion, le desipramine, la fluoxétine, la sertraline et la venlafaxine. L'administration concomitante de la fluoxétine peut augmenter le niveau sanguin de zolpidem. Il existe un risque accru de psychose lors de l'utilisation concomitante d'acide valproïque. Dans les cas des analgésiques narcotiques, l'accroissement de l'euphorie peut augmenter l'état de dépendance psychologique. **Inhibiteurs et inducteurs du CYP450** : L'activité de certains hypnotiques peut être renforcée par les inhibiteurs du cytochrome P450. Le zolpidem est métabolisé par plusieurs enzymes hépatiques cytochromes P450 : principalement le CYP3A4 ; le CYP1A2 contribue également dans une moindre proportion à ce métabolisme. L'effet pharmacodynamique du zolpidem est diminué lors de l'administration concomitante de rifampicine (inducteur du CYP3A4). Une diminution de l'effet du zolpidem ne peut pas non plus être exclue en cas de prise simultanée d'autres inducteurs du CYP3A4, telles la phénytoïne et la carbamazépine. La co-administration du zolpidem avec le kétoconazole (200 mg/2 fois par jour) un puissant inhibiteur du CYP3A4 a prolongé la demi-vie d'élimination de zolpidem, augmenté l'aire sous la courbe (AUC) et diminué la clearance orale apparente par comparaison au placebo. L'AUC totale pour le zolpidem a été augmentée en co-administration avec le kétoconazole, dans un facteur de 1,83 comparé au zolpidem seul. L'ajustement d'une posologie de routine pour le zolpidem n'est pas jugée nécessaire, mais le patient doit être informé que l'usage du zolpidem avec le kétoconazole peut renforcer les effets sédatifs. Par contre, à la fois démontre que d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (itraconazole et fluconazole) ne modifient pas significativement la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie du zolpidem. Il faut recommander la prudence lors de l'association de STILNOCT aux inhibiteurs de l'enzyme de la dihydroépoxydase (voir rubrique 4.4). **Troubles gastro-intestinaux** : Fréquences indésirables : nausées, vomissements, douleurs abdominales. **Troubles hémato-biliaires** : Fréquence indésirable : élévation des enzymes hépatiques. **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquence indésirable : rash, prurit, urticaire, hyperdroses. **Troubles musculo-squelettiques** : Fréquence indésirable : faiblesse musculaire, tics et spasmes musculaires. **Infections et infections** : Fréquences indésirables : infections des voies respiratoires supérieures et/ou inférieures, infections du système génito-urinaire. **4.4. Fertilité, grossesse et allaitement** **Fertilité** : Bas sur des données disponibles non-cliniques, le zolpidem n'affecte pas la fertilité dans le rat. **Grossesse** : Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du zolpidem pendant la grossesse. **4.5. Patients âgés ou très âgés** : Les données disponibles sur le zolpidem chez des patients pendant la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes directs ou indirects en ce qui concerne une toxicité au niveau de la reproduction. Si le produit est prescrit chez une femme susceptible d'être enceinte, il est nécessaire de lui recommander de contacter son médecin si elle désire une grossesse ou suspecte qu'elle est enceinte. De plus, les enfants nés de mères ayant pris des agents sédatifs/hypnotiques pendant les dernières périodes de la grossesse, peuvent développer une dépendance physique et sont à risque de développer des symptômes de sevrage dans la période post-natale. Si le zolpidem est administré pendant la dernière phase de la grossesse ou pendant le travail, des effets sur le nouveau-né tels que hypothermie, hypotonie, dépression respiratoire modérée, peuvent survenir en rapport avec l'activité pharmacologique du produit. Des cas de dépression respiratoire néonatale sévère ont été rapportés quand le zolpidem a été utilisé en fin de grossesse avec d'autres dépresseurs du système nerveux central. **Allaitement** : Bien que le passage du zolpidem dans le lait maternel soit faible, son usage pendant l'allaitement n'est pas recommandé. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Stilnoct peut influer de façon conséquente l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs des machines, comme avec tout autre hypnotique, du risque possible de somnolence, d'allongement du temps de réaction, de vertiges, de torpeur, de vision floue ou double, et d'une diminution de la vigilance ainsi que d'une altération de la conduite le matin suivant la prise du traitement (voir rubrique 4.8). Afin de minimiser ce risque, une durée de sommeil ininterrompue de 8 heures est recommandée entre la prise de zolpidem et la conduite automobile, l'utilisation des machines ou tout travail en hauteur. L'altération de l'aptitude à conduire et des comportements tel que l'endormissement ou le volant sont apparus sous zolpidem utilisé seul à dose thérapeutique. De plus, ces phénomènes sont accentués par la prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les patients doivent être informés de ne pas prendre d'alcool ou d'autres substances psychoactives lors d'un traitement par zolpidem. **4.8. Effets indésirables** Les taux de fréquence suivant sont utilisés le cas échéant : Très fréquent : $\geq 10\%$; Fréquent : $\geq 1\%$; Peu fréquent : $\geq 0,1\%$; Rare : $\geq 0,01\%$; Très rare : $\geq 0,001\%$; Indéterminé : ne peut être évalué sur la base des données disponibles. Les effets indésirables sont liés à la dose administrée, en particulier certains effets sur le système nerveux central. Comme recommandé, ils devraient être moins sévères si le zolpidem est pris immédiatement avant d'aller au lit ou au lit. Leur fréquence est plus élevée chez les patients âgés. **Troubles du système immunitaire** : Fréquence indéterminée : oedème angio-neurlogique. **Troubles psychiatriques** : Fréquences : hallucinations, agitation, cauchemars. Peu fréquents : état de confusion, irritabilité. Fréquence indéterminée : nervosité, agressivité, délire, colère, comportement anormal, somnambulisme. (voir Précautions : somnambulisme et comportements associés), dépendance (un syndrome de sevrage ou des effets de rebond peuvent survenir après arrêt du traitement), troubles de la libido, dépression (voir rubrique 4.4). La plupart de ces effets indésirables psychiatriques relèvent de réactions paradoxales. **Troubles du système nerveux** : Fréquences : somnolence, maux de tête, vertiges, aggravation de l'insomnie, amnésie antérograde (les effets indésirables peuvent être associés à un comportement inapproprié). Fréquence indéterminée : diminution du niveau de conscience. **Troubles oculaires** : Peu fréquent : diplopie. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquence indéterminée : dépression respiratoire (voir rubrique 4.4). **Troubles gastro-intestinaux** : Fréquences : nausées, vomissements, douleurs abdominales. **Troubles hémato-biliaires** : Fréquence indéterminée : élévation des enzymes hépatiques. **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquence indéterminée : rash, prurit, urticaire, hyperdroses. **Troubles musculo-squelettiques** : Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire, tics et spasmes musculaires. **Infections et infections** : Fréquences indésirables : infections des voies respiratoires supérieures et/ou inférieures, infections du système génito-urinaire. **4.9. Surdosage** **Symptômes** : Dans les rapports de cas de surdosage en zolpidem seul, l'altération de conscience va de la somnolence au coma. Dans les cas de surdosage impliquant le zolpidem seul ou associé à d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool), une altération de la conscience jusqu'au coma et une symptomatologie plus grave, incluant des issues fatales ont été rapportées. **Traitement** : Un traitement symptomatique général et des mesures de soutien doivent être instaurés. S'il n'est pas approprié de vider l'estomac, l'administration de charbon actif peut réduire l'absorption. L'usage de sédatifs doit être évité, même en cas de agitation. L'utilisation de flumazénil peut être envisagée en cas de symptômes sévères. Cependant l'administration de flumazénil peut contribuer à la survenue de symptômes neurologiques (convulsions). L'injection rapide d'une forte dose de flumazénil (plus de 1 mg), est à éviter. L'usage du flumazénil est contre-indiqué dans les cas suivants : allergie ou intolérance connue à ce produit (il ou aux benzodiazépines) - prise concomitante de tricycliques ou d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions - découverte d'anomalies à l'ECG, comme un allongement de l'espace QT. Le zolpidem n'est pas dialysable. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacologique : hypnotiques, code ATC : N05C. F02 STILNOCT est une imidazopyridine à action hypnotique. Son effet est lié à une action agoniste spécifique sur un site faisant partie du complexe macromoléculaire du récepteur GABA-A-ionophore chlore. Ce site ($\alpha 1$) appartient à une sous-population de récepteurs impliqués dans différentes actions des benzodiazépines. Sur la plan pharmacologique, le zolpidem se différencie des hypnotiques benzodiazépines par ses propriétés hypnotosélectives : l'effet sédatif n'est pas associé à une action myorelaxante ou ataxique. Contrairement aux benzodiazépines, le zolpidem respecte l'architecture physiologique du sommeil et son activité n'induit pas le développement d'une tachyphaxie après traitement répété. Sur le plan clinique, le zolpidem raccourcit le délai d'endormissement, réduit le nombre de réveils, augmente la durée totale du sommeil. Ces effets sont associés à un profil électroencéphalographique caractéristique : les études d'enregistrement du sommeil de nuit ont montré que le zolpidem prolonge le stade II aussi bien que les stades de sommeil profond (III et IV). La quantité de sommeil profond, généralement réduite dès l'âge adulte et diminuée par les hypnotiques, est ramenée vers un niveau physiologique par le zolpidem. Les essais randomisés ont seulement démontré l'efficacité de zolpidem à la dose de 10 mg. Dans une étude randomisée en double aveugle menée chez 462 sujets volontaires sans âgés de moins de 65 ans présentant une insomnie transitoire, zolpidem à la dose de 10 mg a diminué le temps moyen d'endormissement de 30 minutes par rapport au placebo, contre 3 mn pour le zolpidem utilisé à la dose de 5 mg. Dans une étude randomisée en double aveugle menée chez 114 patients non âgés présentant une insomnie chronique, zolpidem à la dose de 10 mg a diminué le temps moyen d'endormissement de 30 minutes par rapport au placebo, contre 15 minutes pour le zolpidem utilisé à la dose de 5 mg. Chez certains patients une dose inférieure à 5 mg peut se révéler efficace. Population pédiatrique : Le zolpidem n'est pas recommandé pour les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Une étude randomisée contrôlée par placebo chez 201 enfants âgés de 6 à 17 ans souffrant d'insomnie associée à un trouble de déficit de l'attention ou hyperactivité (TDAH) n'a pas réussi à démontrer l'efficacité du zolpidem à raison de 0,25 mg/kg/jour (avec un maximum de 10 mg/jour) comparé au placebo. Les troubles psychiatriques et du système nerveux incluaient les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés avec le zolpidem par comparaison avec un placebo et comprenaient des vertiges (23,5% contre 1,5%), des céphalées (12,5% contre 9,2%) et des hallucinations (7,4% contre 0%) (voir rubrique 4.2). **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** Après administration orale, le zolpidem présente une biodisponibilité d'environ 70 % avec une concentration plasmatique maximale atteinte entre 0,5 et 3 heures. Aux doses thérapeutiques, sa pharmacocinétique est linéaire. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 92 %. La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 2,4 heures (0,7 – 3,5 heures). Le zolpidem est excrété sous forme de métabolites inactifs, dans les urines (56 %) et les fèces (37 %). Le profil pharmacocinétique ne diffère pas selon l'origine ethnique des sujets traités, ni selon le sexe si la dose est pondérée par le poids. Chez le sujet âgé, une diminution de la clearance est observée. La concentration au pic est augmentée d'environ 50 % sans qu'il y ait d'allongement significatif de la demi-vie (3 heures en moyenne). Chez les insuffisants rénaux, dialysés ou non, on observe une augmentation du volume de distribution ; Les autres paramètres cinétiques ne sont pas modifiés. Les études ont démontré que le zolpidem n'est pas dialysable. Chez les insuffisants hépatiques, la biodisponibilité du zolpidem est augmentée. Sa clearance est sensiblement réduite et la demi-vie d'élimination est allongée d'environ 11 heures. Le zolpidem est métabolisé par plusieurs cytochromes P 450 : principalement le CYP 3A4 ; le CYP1A2 contribue également dans une moindre proportion à ce métabolisme (voir 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). **6. DONNÉES PHARMACOLOGIQUES** **6.1. Liste des excipients** Lactose – Cellulose microcristalline – Hypromellose – Carbométhyl acétate sodique A – Silicose de magnésium – Hypromellose – Dioxyde de titane – Macrogol 400. **6.2. Incompatibilités** Rien à signaler. **6.3. Durée de conservation** 3 ans. La date de péremption est indiquée sur les emballages après la mention EXP. (mois/année). **6.4. Précautions particulières de conservation** Conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boîtes de 10 ou 30 comprimés sous plaquette thermoformée, et doses unitaires sous plaquette thermoformée. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6. Précautions particulières d'élimination** Pas d'exigences particulières. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Sanofi Belgium Leonardo Da Vinci 19 1831 Diegem - Tel : 02/710.54.00. **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE146492. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION A** Date de première autorisation : 02/1989. B. Date de renouvellement de l'autorisation : 18/04/2010. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014 Date d'approbation : 12/2014

FÉVRIER 2019

Mardi 19/02 et mercredi 20/02

EFGCP Annual Conference 2019 on Making clinical Research an Element of Better Healthcare: Strategies and tools for integration

Lieu: Brussels at University Foundation
Thèmes:

- Clinical trials and novel Research & Development strategies
- Patient driven initiatives for a road-map to health
- The need for different protocol designs and concepts
- The optimal use of other available data sources

Programme: www.efgcp.eu

MARS 2019

Lundi 4/03 de 17h à 19h

Les animations de groupe de la Clinique du Diabète

Lieu: Salle U202, niveau -1, Hôpital Kirchberg

Thèmes: Hypo/hyperglycémies, acidocétose, resucrage

Orateur: Dr de la Hamette

Info: www.hopitauxschuman.lu

Lundi 11/03 à 17h

Conférence HRS Pôle Psychiatrie

Lieu: Auditoire de l'Hôpital du Kirchberg

Thème: Les différents troubles psychiques dans les crimes et délits

Orateur: Dr J. Hauptert

Info: www.hkb.lu

Mercredi 20/03 de 18h à 19h

Colloques médico-sportifs

Lieu: CHL Centre, Amphithéâtre, 4 rue

Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

Thèmes: Endurance training and coaching in elite sports

Orateur: Dan Lorang

Info: www.chl.lu

Salon Letz be healthy

Salon professionnels de la santé
Samedi 23/03 de 14h à 19h30

Salon grand public
Dimanche 24/03 de 14h à 18h30

Lieu: Casino 2000 - Mondorf-les-Bains

Info: info@connexims.lu

EN PARTENARIAT AVEC:

Semper
Manuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens
LUXEMBOURG

AVRIL 2019

Lundi 01/04 de 17h à 19h

Les animations de groupe de la Clinique du Diabète

Lieu: Salle U202, niveau -1, Hôpital Kirchberg

Thème: Mieux gérer les courses et les sorties au restaurant

Orateur: Une diététicienne et les infirmières de la Clinique du Diabète

Info: www.hopitauxschuman.lu

Mercredi 24/04 de 17h30 à 18h30

Colloques médico-sportifs

Lieu: CHL Centre, Amphithéâtre, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

Thèmes: Endurance training and coaching in elite sports

Orateur: Dr J. Azzolin

Info: www.chl.lu

Lundi 29/04 à 17h

Conférence HRS Pôle Psychiatrie

Lieu: Auditoire de l'Hôpital du Kirchberg

Thème: La crise suicidaire

Orateur: Dr C. Evain

Info: www.hkb.lu

MAI 2019

Lundi 06/05 de 17h à 19h

Les animations de groupe de la Clinique du Diabète

Lieu: Salle U202, niveau -1, Hôpital Kirchberg

Thèmes: Prévention, sport et hypoglycémies, amélioration du métabolisme

Orateur: Dr A. Braun, une diététicienne, un kinésithérapeute et les infirmières de la Clinique du Diabète

Info: www.hopitauxschuman.lu

European Diabetes Epidemiology Group (EDEG) 2019

**Samedi 11/05 à 14h
au mardi 14/05 à 9h**

Lieu: Mondorf-les-Bains

Organisateur: Luxembourg Institute of Health

Info: www.lih.lu

EN PARTENARIAT AVEC:

Semper
Manuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens
LUXEMBOURG

Lundi 13/05 à 17h

Conférence HRS Pôle Psychiatrie

Lieu: Auditoire de l'Hôpital du Kirchberg

Thème: La personnalité borderline

Orateur: Dr L. Frisch

Info: www.hkb.lu



Retrouvez l'agenda
Semper détaillé sur
www.mediquality.lu

Mercredi 15/05 à 18h**Séminaire anti-dopage
ALAD-COSL**

Lieu: CHL Centre, Amphithéâtre, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Thèmes: Endurance training and coaching in elite sports
Orateur(s): Dr A. Sax et Dr A. Urhausen
Info: www.chl.lu

JUIN 2019

Lundi 03/06 de 17h à 19h**Les animations de groupe
de la Clinique du Diabète**

Lieu: Salle U202, niveau -1, Hôpital Kirchberg
Thème: Que faire lors de: voyage, décalage horaire, vaccin, maladies infectieuses, examens divers, formalités administratives
Orateurs: Dr Rancier et les infirmières de la Clinique du Diabète
Info: www.hopitauxschuman.lu

Lundi 17/06 à 17h**Conférence HRS Pôle Psychiatrie**

Lieu: Auditoire de l'Hôpital du Kirchberg
Thème: Wirkungsweise der Antidepressiva (D)
Orateur: Dr O. Kronenberger
Info: www.hkb.lu

Mercredi 19/06 de 17h30 – 18h30**Colloques médico-sportifs**

Lieu: CHL Centre, Amphithéâtre, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Thèmes: Endurance training and coaching in elite sports
Orateur: Pr M. McNamee
Info: www.chl.lu

OCTOBRE 2019

Mercredi 02/10 de 17h30 – 18h30**Colloques médico-sportifs**

Lieu: CHL Centre, Amphithéâtre, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Thèmes: Endurance training and coaching in elite sports
Orateur: Dr D. Dörr
Info: www.chl.lu

**Du jeudi 3/10 9h
au vendredi 4/10 18h****European Conference on
Injury Prevention and Safety
Promotion 2019 (EU-Safety 2019)**

Organisé par EuroSafe en collaboration avec le Luxembourg Institute of Health.
Lieu: LIH, rue Münster, L- 2160 Luxembourg
Info: odoo@lih.lu

NOVEMBRE 2019

Mercredi 06/11 de 17h30 – 18h30**Colloques médico-sportifs**

Lieu: CHL Centre, Amphithéâtre, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Thèmes: Endurance training and coaching in elite sports
Orateur: Dr Ph. Tscholl
Info: www.chl.lu

**Vous avez un événement ou
une conférence à annoncer ?**

Envoyez toutes les informations sans plus attendre à Françoise:
fmoitroux@dsb.lu

N°110 - FÉVRIER 2019
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

Céline Buldgen
cbuldgen@dsb.lu

Sandrine Stauner-Facques
sstauner@dsb.lu

Photographe Semper

Michel Brumat

Ont collaboré à ce numéro

Dr R. Dehesbaye, Dr H. Kugener,
 Dr J.C. Lemaire, Samuel

Production et impression

Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu



Semper 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

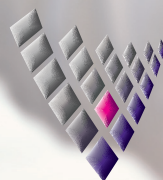
Dr Eric Mertens
 Tél. + 352 27 86 01 87
drmertens@dsb.lu

CANNA BIS...





Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé, Xarelto 10 mg comprimé pelliculé, Xarelto 15 mg comprimé pelliculé, Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient : Xarelto 2,5 mg : 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydratée), Xarelto 10 mg : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée), Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé (comprimé) Xarelto 2,5 mg : Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. Xarelto 15 mg : Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. Xarelto 20 mg : Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Xarelto 2,5 mg : Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques, Xarelto 10 mg : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie Xarelto 2,5 mg** : La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg. **SCA** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75- 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75- 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étlte limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comportant également les procédures de revascularisation), au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. **MC/MAP** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une thérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA. La thérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalment en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10 mg** : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou** : La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise à 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidiennement normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg** : Prévention des AVC et des embolies systémiques : La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du rapport international normalisé (INR) pourraient être faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisée. Xarelto 10 mg : Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisée. **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≤ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose d'AVK et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto à 8 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale** : Xarelto 2,5 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Xarelto 10 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Pour la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). **Insuffisance hépatique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement clinique significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique « Contre-indications »). **Personnes âgées** : Xarelto 2,5 mg : Aucun ajustement posologique. Le risque de saignement augmente avec l'âge. Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : Aucun ajustement posologique. **Poids et Sexe** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Aucun ajustement posologique. **Population pédiatrique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardioverion** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez les patients susceptibles de bénéficier d'une cardioverion. Pour la cardioverion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioverion afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioverion **et pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto avec pose prescrit. Les décisions relatives à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioverion. **Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou le 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent. **Mode d'administration** : Xarelto est pour usage par voie orale. Xarelto 2,5 mg - 10 mg : Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Xarelto 15 mg et 20 mg : Les comprimés doivent être pris au cours des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entière. **Contre-indications** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg et 20 mg : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement évident cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracranienne récente, varices oesophagiques connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intraartérielles ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'CHF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. **Contre-indication supplémentaire pour Xarelto 2,5 mg** : Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement concomitant de la MC/MAP par l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours du mois précédent. **Effets indésirables** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : **Résumé du profil de sécurité** : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53 103 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban) Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III. **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** (6097 patients) : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale agüe** (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des TVP, de l'EP et prévention des récidives** (6790 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants), 10 mg ou 20 mg (après au moins 6 mois) (durée maximale du traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** (18244 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg co-administré avec de l'AAS ou 10 mg seuls (durée maximale du traitement 47 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » c-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %). Taux de survenue des saignements et des anomalies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III survenues : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** : des saignements sont survenus chez 6,8% des patients et une anémie chez 5,9% des patients. **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale agüe** : des saignements sont survenus chez 12,6% des patients et une anémie chez 2,1% des patients. **Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives** : des saignements sont survenus chez 23% des patients et une anémie chez 1,6% des patients. **Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années et des anomalies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années et des anomalies avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** : des saignements sont survenus avec un taux de 6,7 pour 100 patient-années et des anomalies avec un taux de 0,15 pour 100 patient-années. " P. Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. " Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anomalies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit, très fréquent : > 1/10 ; fréquent > 1/100, < 1/100, rare > 1/1 000, < 1/1000, très rare < 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Ensemble des effets indésirables rapportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation". **Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent), Thrombocytopénie (dont élévation de la numération plaquettaire) A, Thrombopénie (peu fréquent), Affections du système immunitaire : réaction allergique, dermatite allergique (Edème de Quincke et odème allergique (peu fréquent), Réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique (très rare), Affections du système nerveux : Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent), hémorragie cérébrale et intracranienne, syncope (peu fréquent), Affections oculaires : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent), Affections cardiaques : tachycardie (peu fréquent), Affections vasculaires : hypertension, hématomes (fréquent), Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis, hémoptysie (fréquent), Affections gastro-intestinales : Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation*, diarrhée, vomissements* (fréquent), sécheresse buccale (peu fréquent), Affections hépatobiliaires : élévation des transaminases (fréquent), Insuffisance hépatique, élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines*, élévation des γ-GT* (peu fréquent), ictère, élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (rare), Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent), urticaire (peu fréquent), Syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS (très rare), Affections musculo-squelettiques et systémiques : douleur des extrémités* (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaires à un saignement (fréquence indéterminée), Affections du rein et des voies urinaires : hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménoméragie)*, insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)* (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale agüe secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypotension (fréquence indéterminée), Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre*, odème périphérique, réduction générale de la vitalité (dont fatigue et asthénie) (fréquent), sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), affecions localisées* (rare), Investigations : élévation de la LDH*, de la lipase*, de l'amylase* (peu fréquent), Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante* (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire* (rare), A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou), B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). * Une approche sélective prédefinit du recueil des événements indésirables a été utilisée. Etant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'il aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau. **Description de certains effets indésirables** : en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto 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 évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c-à-d épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anomalies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicables. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. 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 signalées sous Xarelto. 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 autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigueur, EUROSTATION II, Place Victor Horty, 40 et 46, B-1060 Bruxelles - Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversereactions@agg-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>. **DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 2,5 mg : EUJ/08/472/025-035, EUJ/08/472/041, EUJ/08/472/046-047 ; Xarelto 10 mg : EUJ/08/472/001-010, EUJ/08/472/022, EUJ/08/472/042-045; Xarelto 15 mg : EUJ/08/472/011-016, EUJ/08/472/023, EUJ/08/472/023, EUJ/08/472/038, EUJ/08/472/040-042, EUJ/08/472/037, EUJ/08/472/039, EUJ/08/472/039, EUJ/08/472/049. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 08/2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> L.BE.MKT.10.2018.5501



Xarelto[®]
rivaroxaban



Protection sur mesure pour vos patients avec FA* en insuffisance rénale



AVC

RRR
-16%
1,4



**Saignement
intracranien**

RRR
-19%
3,4



**Saignement
fatal**

RRR
-61%
2,4

* Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, avec un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge ≥75ans, le diabète, des antécédents d'AVC ou d'AIT.

1. HR 0.84 (95% CI 0.57, 1.23)

2. HR 0.39 (95% CI 0.15, 0.99)

3. HR 0.81 (95% CI 0.41, 1.60)

4. Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-94.

10
years

Generation Xarelto[®]
2008-2018