

Semper

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

LUXEMBOURG



HOPITAUX ROBERT SCHUMAN:
une unité cognitivo-comportementale
complète la filière gériatrique

Mélanome:
actualités thérapeutiques
et multidisciplinarité

INTERVIEW DU MOIS



Dr Jean-Marc Cloos
Psychiatre-Addictologue

RECHERCHE

Première au Luxembourg:
une étude clinique de phase 1
en cancérologie

MEETING

Congrès annuel de la Société Française
de phoniatre

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Un nombril romain

Now
EMA approved

aimovig
erenumab

NOVARTIS

BE 1812941360 - 27/12/2018

▼ 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 naive 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 naive 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.

Fiasp®

GET UP TO SPEED



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

From the first bite*

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 Pharmacokinet* 2017;56:551-559
 BE/FIA/0318/0032 – 01 OCT 2018



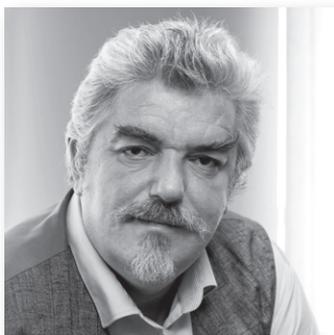
Method of administration: Subcutaneous injection: Fiasp is recommended to be administered subcutaneously in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. **Administration with a pre-filled pen (FlexTouch):** 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 lipoatrophy, lipohypertrophy, lipomatrophy 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 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:** medicinal prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 04/2018.

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

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

Pharmacovigilance... l'affaire de tous



Telle est l'accroche de l'atelier conférence animé par le Dr Anna Chiotti et Anne-Cécile Vuillemin, pharmacienne, en ouverture du salon *Letz be healthy* de ce 23 mars. La pharmacovigilance était aussi au coeur de la matinée scientifique sur le mélanome que nous relayons dans ce numéro.

Et pour cause: avec le développement des thérapies ciblées et personnalisées, il sera de plus en plus nécessaire que chaque acteur ait le bon réflexe en cas de survenue d'événements indésirables dans le décours d'un traitement. Parmi ces acteurs: les patients, les prescripteurs des traitements, mais aussi les autres intervenants médicaux ou paramédicaux.

Mais au fait connaissons-nous les grandes dates de la pharmacovigilance? Gageons que vous allez mentionner le thalidomide. Pourtant, c'est quelques années plus tôt qu'en France, le Stalidon, suite à des soucis de fabrication, engendra une centaine de morts et quelques dizaines d'invalides.

Et en 1952, 73 bébés, la plupart bretons, décédaient intoxiqués par la poudre Baumol, poudre de talc parfumée à la lavande, destinée à soigner l'érythème fessier des bébés, mais hélas contaminée à l'arsenic. Des bébés toujours, succomberont, vingt ans plus tard, en 1972, au talc Morhange, qui contenait des concentrations excessives d'hexachlorophène.

On pourrait répéter à l'envi: en 1982, aux Etats-Unis, c'est le Tyléno!, un paracétamol auquel avait été ajouté intentionnellement du cyanure à dose létale. Si ces actes criminels sont heureusement rares, nous pouvons encore citer la Josacine, antibiotique également victime en 1994 de ce que l'on appellerait aujourd'hui un attentat au cyanure.

Puisse ce petit rappel inciter chacun à prendre conscience de son rôle et de sa responsabilité, dans la chaîne de sécurité du médicament.

Dr Eric Mertens



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

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

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 MAINTIEN 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. **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, Turnhousweg 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

- 9 FLASH**
Réunion Annuelle du BWGA
Défis diagnostiques et thérapeutiques des maladies polyvasculaires
- 10 ACTU**
p. 10 Maladies du rein: une nouvelle offre de soins aux Hôpitaux Robert Schuman
p. 12 HRS: une unité cognitivo-comportementale complète la filière gériatrique
- 16 MEETING**
p. 16 Mélanome: actualités thérapeutiques et multidisciplinarité
p. 17 Staging: multidisciplinarité avant tout
p. 18 La révolution des traitements immunologiques et ciblés
- 20 PRÉVENTION**
Nouveau départ pour la prévention
Un style de vie sain c'est payant !
- 24 RECHERCHE**
Première au Luxembourg:
une étude clinique de phase 1 en cancérologie menée au Centre Hospitalier de Luxembourg en collaboration avec le Luxembourg Institute of Health
- 29 MEETING**
Congrès annuel de la Société Française de phoniatry: Parkinson et modifications de la hauteur de la voix
- 33 INTERVIEW DU MOIS**
Dr Jean-Marc Cloos
Alcool, drogues, médicaments: les défis actuels en matière de prévention et de prise en charge
- 38 HISTOIRE**
Un nombril romain
- 42 ÉVASION**
Laissez-vous tenter et embarquez à bord du MSC Bellissima
- 46 CONCOURS**

*Au rendez-vous des insomniaques,
de Gabrielle Levy
Le secret de Chimneys, d'Agatha Christie.*
- 47 SORTIES**
- 48 POUR VOS PATIENTS**
- 50 AGENDA**
- 52 LE COUP DE PATTE DE SAMUEL**
Mélanome malin



 @SemperGDL

 @SemperGDL


www.mediquality.net

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

Congrès annuel de la Société Française de phoniatrie



Poursuivant sa politique d'ouverture, la Société Française de Phoniatrie a accepté d'organiser son congrès annuel hors de France pour la première fois de son histoire. C'est dans l'auditoire du CHL qu'il fut organisé les 8, 9 et 10 novembre 2018, sous l'égide de la Société luxembourgeoise d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale et de l'association luxembourgeoise des orthophonistes.

29-30

HRS: une unité cognitivo-comportementale complète la filière gériatrique



Les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence apparentée et présentant des troubles du comportement en phase aiguë peuvent à présent bénéficier d'un accueil spécifique au sein d'une unité cognitivo-comportementale.

12-15



Alcool, drogues, médicaments: les défis actuels en matière de prévention et de prise en charge

Dans son interview, le Dr Jean-Marc Cloos, psychiatre-addictologue et Directeur Médical du Pôle Psychiatrie des Hôpitaux Robert Schuman ouvre notamment la question d'une meilleure stratégie à adopter face à la consommation d'alcool, à savoir une stratégie visant à mieux cibler les populations à risque de dépendance. Il met également l'accent sur une problématique actuelle: les addictions liées aux benzodiazépines.

33-36

Un nombril romain



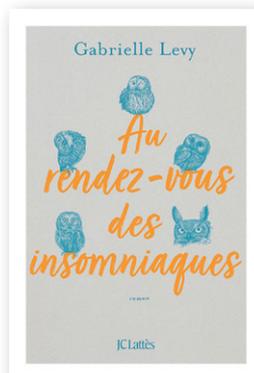
Une carte postale éditée par le Musée de l'Etat au Fischmarkt dans les années 60 représente un torse romain, au nombril inhabituel. L'homme représenté en toge jetée sur l'épaule gauche et agrafée sur l'épaule droite, était porteur d'un nombril sortant, à moins qu'il ne souffrît d'une petite hernie ombilicale ...

38-40

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

Concours

Semper Luxembourg vous offre des exemplaires du livre *Au rendez-vous des insomniaques*, de Gabrielle Levy, et du livre *Le secret de Chimneys*, d'Agatha Christie.



46

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection



74%

7.0%

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 (ADN-r). **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 pour 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 enfants et les adolescents 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 NovoTivis®. 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 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 la Direction de la Santé www.ms.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 NovoTivis® 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 in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013; 30:1293-1297. 4. Marso 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

SAVE THE DATE



Conférence

Programme de dépistage national du cancer colorectal (PDOCCR):
Etat des lieux et nouvelles orientations.

La Direction de la santé a le plaisir de vous inviter à la conférence «PDOCCR - Etat des lieux et nouvelles orientations», organisée par le Centre de coordination des programmes de dépistage des cancers.

Cette conférence présentera:

- le premier Bulletin de Liaison PDOCCR: évaluation de la phase pilote et résultats préliminaires.
- les résultats détaillés des tests «FIT»
- le détail des analyses anatomopathologiques
- l'analyse des gastroentérologues.
- les nouvelles procédures définies dans le marché public 2019-2022.

Adressée aux professionnels de santé, cette conférence rassemblera différents acteurs scientifiques et experts en la matière, autour de la promotion de dépistage du cancer colorectal au Luxembourg.

Une table ronde permettra un partage de points de vue entre les intervenants et le public.

Date: **Le jeudi 21 mars 2019**

Lieu: Forum da Vinci, 6 Boulevard Grande-Duchesse Charlotte, 1330 Luxembourg

Horaire: De 18h00 à 21h00 - cocktail dînatoire offert.

Dr Claire Dillenbourg

Médecin Dirigeant

Fanny Lorin

Coordinatrice

Centre de coordination des programmes de dépistage des cancers

LE GOUVERNEMENT DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Ministère de la Santé

Direction de la santé

Réunion Annuelle du BWGA

Défis diagnostiques et thérapeutiques des maladies polyvasculaires



Le Groupe de Travail Belge d'Angiologie a le plaisir de vous inviter à sa réunion annuelle:

• **Session plénière: gestion des maladies polyvasculaires**

- Dysplasie fibromusculaire: une maladie rare ?
- Les statines pour les maladies artérielles et veineuses ?
- Traitement antithrombotique des maladies polyvasculaires ?

• **Ateliers interactifs:**

- Traitement de la MTEF: comment et combien de temps ?
- Cancer et anticoagulants dans la FA et la MTEV
- Approche de l'ischémie critique

chronique des membres inférieurs: comment prévenir l'amputation ?

ADRESSE

Van Der Valk Brussels Airport Hotel
Culliganlaan 4b
1831 Diegem - Belgique

DATE

4 mai 2019 - 09.00 - 13.00

FACULTY

Experts belges dans le domaine de l'artériopathie et de la maladie thromboembolique veineuse

Inscription via votre délégué médical Bayer ou par e-mail:
sylviane.boeckmans@bayer.com. ■

INTERVIEW DU MOIS



Dr Jean-Marc Cloos

PSYCHIATRE-ADDICTOLOGUE
ET DIRECTEUR MÉDICAL DU PÔLE
PSYCHIATRIE DES HÔPITAUX ROBERT
SCHUMAN (HRS)

«Par rapport aux pays voisins, le Luxembourg est un très gros consommateur de benzodiazépines. En effet, il ressort de notre étude nationale qu'une moyenne de 16,0% de la population adulte affiliée à la CNS a reçu au moins une prescription de benzodiazépine chaque année et le nombre moyen de doses quotidiennes définies (DQD) par 1.000 habitants par jour était de 80,1.»

...A LIRE EN PAGE 33

A NE PAS MANQUER CE SAMEDI 23 MARS

14H30-15H15

La sécurité du médicament: l'affaire de tous. Revue de cas pratiques de pharmacovigilance.

Animée par le Dr Anna Chioti et Anne-Cécile Vuillemin, pharmacienne (Direction de la Santé/ Division de la Pharmacie et du Médicament).

2^{ÈME} ÉDITION DU

**SALON
LETZ BE HEALTHY**

CASINO 2000 - MONDORF-LES-BAINS

NOUVEAU:

ZALDIAR® 100 disponible et remboursé dès le 1^{er} mars 2019.
Zaldiar® 20, 60 et 100 est remboursé à 80%.

Votre partenaire en
formation continue

AstraZeneca



Maladies du rein: une nouvelle offre de soins aux Hôpitaux Robert Schuman

Depuis son ouverture en octobre dernier, la Clinique des Maladies du Rein (CMR) des Hôpitaux Robert Schuman (HRS) vient compléter l'offre de soins offerts aux patients atteints de maladie rénale. Rencontre avec Christine Volckaert, infirmière en dialyse et co-fondatrice de la CMR, pour nous en parler.

Céline Buldgen

Basée sur une approche éducative, complémentaire au suivi médical spécialisé en néphrologie, la Clinique des Maladies du Rein des Hôpitaux Robert Schuman a été créée pour donner aux patients des moyens supplémentaires pour gérer leur maladie.

Christine Volckaert: «A travers notre approche, nous aidons les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique à s'approprier leur maladie afin de mieux la vivre au quotidien, d'en retarder son évolution et les complications qui y sont associées (anémie, dénutrition, fragilité osseuse...). Nous avons l'exclusivité d'une telle clinique au Luxembourg et nous en sommes fiers.»

La création de la Clinique des Maladies du Rein est l'aboutissement d'un travail collectif accompli depuis 4 ans, comme nous le confie Christine Volckaert: «Nous étions cinq infirmières du service de dialyse à avoir mené une réflexion autour de la maladie rénale en vue d'apporter une amélioration significative de l'information donnée aux patients, de leur compréhension et autogestion de la maladie. Pour mener à bien ce projet, il a fallu identifier et analyser les besoins ainsi que

les attentes des patients et de leur entourage.»

La Clinique des Maladies du Rein met à disposition des patients atteints d'une insuffisance rénale une équipe pluridisciplinaire experte composée entre autres d'un néphrologue, d'une infirmière, d'une diététicienne, d'une psychologue.

La prise en charge globale s'articule autour de:

- L'information des patients et de leurs proches sur la maladie et les traitements existants. «Nous proposons des consultations individuelles avec une infirmière ou des séances col-

lectives d'éducation thérapeutiques propices au partage d'expériences, des consultations diététiques. Les patients peuvent également consulter notre espace e-learning dédié à l'insuffisance rénale (<https://www.rena-learning.lu>) ou repartir chez eux avec de la documentation écrite.», note Christine Volckaert.

- Une analyse des facteurs de risque de l'insuffisance rénale chronique permettant de définir et de prioriser les actions de prévention.
- L'apprentissage des mesures de néphroprotection, c'est-à-dire des actions menées pour protéger les reins (éviter les médicaments toxiques pour les reins, équilibrer le diabète, traiter l'HTA, surveiller le taux de cholestérol...).
- L'application de mesures hygiéno-diététiques: arrêt du tabac, activité physique régulière, alimentation adaptée, surveillance de l'apport en calories, en sel, en protéines. ■

Les points forts de la Clinique des Maladies du Rein:

- Une approche innovante.
- Une équipe pluridisciplinaire spécialisée, travaillant en étroite collaboration avec des néphrologues, des diabétologues, des cardiologues, des chirurgiens vasculaires... en fonction de l'évolution de la maladie et de la présence de complications associées.
- Un projet de soins individualisé.
- Une prise en charge globale.
- Un suivi régulier à long terme (dès l'annonce du diagnostic jusqu'à la nécessité de suivre un traitement de suppléance).
- Une réduction des coûts de santé vu la rapidité de la prise en charge.



À PARTIR DE 20 M²

CENTRE MÉDICAL NORDSTROOSS

- abritant une pharmacie, une crèche et un laboratoire d'analyses au rez-de-chaussée
- surfaces disponibles à partir de 20m² au 2^{ème} étage
- location sur base mensuelle ou journalière (principe du «Time Sharing»)
- commodités communes (salle d'attente, vestiaire, cuisine, etc.)
- accès pour personnes à mobilité réduite
- arrêt de bus à proximité
- +200 parkings sur le site
- agence CNS à proximité
- ouverture juin 2019



SCAN ME !



PLUS D'INFORMATIONS SUR WWW.CMN.LU

Centre Médical Nordstrooss
1, rue de Marbourg L-9764 Marnach
CONTACT: +352 26 91 19 547



HRS: une unité cognitivo-comportementale complète la filière gériatrique

Les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence apparentée et présentant des troubles du comportement en phase aiguë (cris, agitation, agressivité...) peuvent à présent bénéficier d'un accueil spécifique au sein d'une unité cognitivo-comportementale (UCC). Localisée à la Clinique Sainte Marie à Esch-sur-Alzette, cette unité a ouvert ses portes au mois de septembre et dispose d'une capacité de 17 lits (dont deux réservés pour les cas d'urgence).

Céline Buldgen

L'évolution de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence apparentée est souvent marquée par l'apparition de troubles du comportement, jugés dérangeants ou dangereux (pour le patient ou autrui). Il s'agit pour la plupart de troubles psychotiques (délires, hallucinations, manie...), de troubles émotionnels (dépression, anxiété, labilité émotionnelle...), d'agressivité ou d'irritabilité, voire de troubles du comportement des conduites primaires (déambulation sans but apparent, cris ou comportements vocaux inadaptés...).

Les facteurs déclenchant leur apparition ou leur exacerbation sont nombreux et souvent difficiles à identifier. Il faut penser à rechercher une cause somatique (rétention urinaire, fécalome, syndrome infectieux...) ou une modification soudaine de l'environnement du patient (voyage, décès ou hospitalisation d'un proche, mise en place d'un réseau de soins). Des problèmes relationnels, une attitude inadaptée des aidants ou des erreurs de communication de la part du personnel soignant peuvent également être mis en évidence.

Une prise en charge précoce de ces troubles du comportement est importante dans la mesure où :

- Ils favorisent le passage du patient en institution,

- Ils sont à l'origine de l'épuisement et de la souffrance de l'aidant avec le risque de dépression, d'anxiété ou de stress,
- Ils peuvent aboutir à des situations de maltraitance ou de négligence, en cas de comportements difficiles à gérer ou mal connus,
- Ils peuvent favoriser la survenue d'autres complications de la démence (chutes, dénutrition...).

Profil des patients admis en UCC

Sont admis en UCC les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence apparentée valides et présentant une apparition ou une aggravation d'un trouble du comportement retentissant sur leurs relations familiales ou sociales. La demande d'hospitalisation doit être faite par le médecin traitant.

La durée moyenne du séjour est de 2 à 3 semaines.

L'UCC, une structure adaptée

Dans le but de s'adapter aux besoins spécifiques des patients déments, le fonctionnement de l'Unité Cognitivo-Comportementale repose sur quatre

«80 % des patients atteints d'une démence vont présenter des troubles du comportement pendant l'évolution de leur maladie.»

critères essentiels:

- **un environnement architectural adapté** (sécurisation des installations, sorties protégées) **et des soins relationnels** (communication adaptée aux troubles cognitifs, activités apaisantes, repas servis à l'assiette et en collectivité...). Dr Serge De Nadai, médecin gériatre: «Le moindre changement d'environnement est un facteur anxiogène pour le patient dément. De plus, les traitements pharmacologiques ne permettent pas à ce jour de stabiliser la déambulation, les cris ou les conduites inadaptées (manipulation d'objets). Il convient



dès lors de proposer au patient un environnement qu'il perçoit comme sécurisant et rassurant, dans lequel il trouve les aides et les soins que son état requiert, et où les facteurs de stress sont limités. Ces mesures non pharmacologiques contribuent à une augmentation de l'autonomie fonctionnelle du patient et à une amélioration de sa qualité de vie.» Quant aux traitements pharmacologiques, ils sont proposés au patient en seconde intention, en veillant à ajuster le traitement et à évaluer le rapport bénéfice/risque. Les classes thérapeutiques les plus utilisées sont les psychotropes anti-

dépresseurs, les anxiolytiques, les neuroleptiques et les hypnotiques. «Les effets secondaires sont nombreux et souvent délétères sur l'évolution des troubles cognitifs et les compétences fonctionnelles. Il s'agit dès lors de trouver l'association la plus pertinente pour le patient en évitant les effets secondaires et les interactions médicamenteuses. Les traitements anticholinestérasiques et la mémantine restent proposés dans la prise en charge des troubles comportementaux mais sont discutés par manque d'études.», explique le Dr De Nadai.

- **un personnel en nombre suffisant et qualifié.** Outre les médecins gériatres, les infirmières et aides-soignantes, l'équipe pluridisciplinaire est composée d'une neuropsychologue, d'une ergothérapeute, d'un kinésithérapeute, d'une diététicienne, d'une psychomotricienne, d'une orthophoniste et d'une assistante sociale. Cette approche globale est nécessaire pour assurer une qualité de vie satisfaisante pour le patient et ses proches, afin qu'ils puissent poursuivre leur projet de vie dans les meilleures conditions possibles.
- **un projet thérapeutique spécifique et un projet de vie individualisé, élaborés avec le patient et sa famille.** Le projet de soins et de vie est construit, lors d'une réunion pluridisciplinaire, après une phase initiale d'observation des troubles du patient et une évaluation des difficultés rencontrées par l'entourage familial ou par les professionnels de santé (réseaux et institutions). Il tient compte de la personnalité du

patient, de son histoire de vie, de son environnement et de son mode de vie, de la présence ou non de pathologies associées ou d'une fragilité... Dr De Nadai : «Notre équipe pluridisciplinaire utilise l'échelle de Cohen-Mansfield modifiée pour mettre en place une surveillance permanente des troubles comportementaux. Lors de notre réunion multidisciplinaire hebdomadaire, le projet de soins personnalisé du patient est réévalué.»

- **un accompagnement des familles (éducation thérapeutique...) et un soutien aux aidants.** Dr Ana Sanchez-Guevara, Directrice médicale du Pôle Gériatrie : «Le niveau d'implication des familles dans la prise en charge de leur proche dépend de leur culture, de leur parcours de vie et de leurs difficultés. En fonction de leur choix, nous accompagnons un projet personnalisé, qui soit adapté à la temporalité de chaque acteur concerné (patient, famille, professionnel de la santé). Nous veillons également à prévenir l'épuisement émotionnel et physique des aidants, en partenariat avec les réseaux et les institutions.»

Démence: l'éthique en questions

Notre médecine moderne a réalisé des progrès considérables en matière d'espérance de vie, mais elle se trouve confrontée à des populations âgées dont les atteintes cognitives et fonctionnelles importantes les rendent «vulnérables» et «fragiles». Une telle situation soulève des défis, qu'ils soient cliniques, sociaux et éthiques.

«Un programme d'activités structuré et adapté, centré sur des mesures non médicamenteuses, a été mis en place au sein de l'UCC, afin de réduire les troubles du comportement chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou démences apparentées.»



Dr Sanchez-Guevara: «*Un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence apparentée va non seulement conditionner la qualité du projet thérapeutique, mais également impliquer le sujet âgé dans la prise de décision clinique, dans l'aménagement de son milieu de vie, dans le maintien des liens sociaux... Les jeunes générations veulent non seulement vivre, mais bien vivre ! Elles exigent une qualité de vie et savent quelle vie ne vaut pas la peine d'être vécue. Donnons-nous aussi cette possibilité aux «anciennes» générations de vivre la vie qu'elles souhaitent. La réflexion actuelle de la médecine commence à s'orienter progressivement vers cette perspective.»*

Dr De Nadai commente à son tour: «*Dans la maladie démentielle, la réflexion éthique est présente durant toute la maladie, du diagnostic à la fin de vie. Nous avons quelques outils à notre disposition, notamment les directives anticipées. Quand le patient n'est plus en mesure de faire des choix, il est important que l'équipe pluridisciplinaire prenne des décisions qui sont justes pour le patient, c'est-à-dire qui préservent sa qualité de vie, sa dignité et qui garantissent des soins qui ont du sens par rapport à ses troubles cognitifs, surtout lorsque apparaissent les troubles du comportement alimentaire ou les refus de soins. Ces choix éthiques doivent se détacher de la souffrance familiale qui peut privilégier une réponse à la difficulté des proches au bien-être du malade.»*

Thérapies non médicamenteuses: leurs efficacités ont-elles été prouvées pour la prise en charge des patients déments en situation de crise ?

Les mesures non pharmacologiques ont une place centrale dans l'unité cognitivo-comportementale. Elles sont proposées en sachant que leur efficacité est toujours difficile à mettre en évidence en raison des méthodologies d'évaluation complexes.

Ci-dessous, un tableau récapitulatif des résultats de méta-analyses publiées dans la revue Cochrane.

Technique	Auteurs	Revues	Date	Résultats et remarques
Réminiscence	Woods B, Spector AE	Cochrane	01/01/09	Oui sur humeur et cognition Améliorer les études
Activités physiques	Angevarem M, Aufdemkampe G	Cochrane	16/07/08	Oui
Intervention psycho-sociale en institution	Richter T, Meyer G	Cochrane	12/12/12	Encourageant Améliorer les études
«Stimulation cognitive» Thérapie par l'orientation	A.E Spector, Martin Orrell	Cochrane	12/02/12	Oui sur cognition Non sur humeur Encourageant en 2000
Art-thérapie	Chancellor B, Duncan A, Chatterjee A	J Alzheimers Dis.	2014	Oui sur comportement et humeur Non sur cognition
Aromathérapie	Forrester L, Maayan N	Cochrane	25/02/14	Ne se prononce pas Pratiques différentes
Massage et intervention pour le toucher	Hansen NV, Jogersen T	Cochrane	08/10/08	Pas de réponse
Musicothérapie	Vink AC, Bruinsma MS	Cochrane	16/03/11	Pas de conclusion possible
Luminothérapie	Forbes D, Blake CM	Cochrane	26/02/14	Non
Validation	Neal M, Barton Wright P	Cochrane	21/01/09	Non
Atelier mémoire, réadaptation cognitive	Bahar-Fuschs A, Clare L	Cochrane	05/06/13	Non Essais de meilleurs qualité
Snoezelen	Chung JCC, Lai CKY	Cochrane	01/01/09	Non

Les troubles du comportement et leur prévention

Au delà des troubles mnésiques, la maladie démentielle est avant tout une maladie de la relation. Les troubles du comportement existent par le simple fait que l'on considère le comportement d'une personne comme perturbant, dérangeant. Ainsi, le projet de soins d'un patient dément est centré sur le bien-être de la collectivité, tout en répondant au mieux à l'état de san-

té physique et psychique du patient. Il faut dire que le patient dément a la faculté de générer autour de lui des situations complexes, que ce soit au domicile, à l'hôpital ou en institution. Dr De Nadai: «*Les troubles du comportement sont souvent à l'origine de la rupture de la prise en charge à domicile. Lorsque je rencontre les proches du patient, j'évoque toujours avec eux cette question fondamentale: Pourquoi avez-vous décidé de faire hospitaliser votre proche dans*

«Notre approche vise à mettre en place des mesures préventives auprès des familles (information de l'aïdant, aide à la résolution de problèmes familiaux, aménagement du cadre de vie...) en vue de stabiliser les troubles du comportement du patient et de rendre possible le maintien à domicile.»



l'UCC aujourd'hui alors que son état était identique hier ? Que la famille se montre solidaire, souvent jusqu'à l'épuisement, ou devienne le théâtre de dysfonctionnements majeurs allant même jusqu'à certaines formes de maltraitance, notre rôle est de rétablir l'équilibre du système familial. Et cela passe forcément par une prise en charge globale du patient, de sa famille (éducation thérapeutique...)

et de leur relation entre eux (gestion des conflits/des tensions, acceptation des deuils successifs jusqu'au deuil ultime...).»

Retenons: L'adaptation de l'environnement à l'état du patient, l'infor-

mation et l'éducation thérapeutique des aidants informels, la formation des soignants restent la pierre angulaire de la prévention des troubles du comportement chez un patient atteint d'une démence. «*Il est extrêmement important que familles et professionnels puissent comprendre l'attitude du patient, anticiper ses difficultés d'adaptation et appréhender l'escalade émotionnelle qui peut conduire à l'irritabilité voire à l'agressivité.*», conclut le Dr De Nadai. ■

Sources:

- Interview des Drs Ana Sanchez-Guevara et Serge de Nadai, gériatres à la Clinique Sainte Marie des Hôpitaux Robert Schuman.
- Dépliant «Unité Cognitivo-Comportementale Clinique Sainte Marie», Hôpitaux Robert Schuman.

Connaître les bases de la communication envers un patient dément:

- Capter son attention, se mettre à sa hauteur, en face de lui, créer une relation rassurante.
- Avoir un langage adapté, fait de phrases simples et courtes, avec une voix sécurisante et un débit lent, tenir compte d'une éventuelle surdité pour la puissance de la voix.
- Mettre des mots sur tous les soins même s'il n'y a pas de compréhension, cela permet de préparer le soin qui va suivre.
- Redouter l'objéification de l'autre. «*Savoir rejoindre le patient là où il se trouve dans son monde, avec des moyens adaptés*» (N. Feil).



WWW.KALIDASHOP.COM

DÉCOUVREZ KALIDA,

LE SPÉCIALISTE DES COMPLÉMENTS NUTRITIONNELS POUR LA SANTÉ GASTRO-INTESTINALE ET CÉRÉBRALE.



Mélanome: actualités thérapeutiques et multidisciplinarité

Le 26 janvier dernier, la Société Luxembourgeoise d'Oncologie (SLO) et l'Association d'Enseignement Post-Universitaire (AEPU) organisaient conjointement une matinée scientifique sur le mélanome, du diagnostic aux dernières thérapies pharmacologiques, en passant par l'anatomo-pathologie et la chirurgie.

Dr Eric Mertens

Pour l'occasion, étaient réunis au Laboratoire National de Santé à Dudelange, le Pr Patrick Koch, dermatologue aux Hôpitaux Robert Schuman, le Pr Francesco Feoli, anatomopathologiste au LNS et à l'Institut Jules Bordet (Bruxelles), le Dr François Sales, chirurgien plasticien à l'Institut Jules Bordet, le Dr Stefan Rauh, oncologue au CHEM, et le Dr Guy Berchem, oncologue au CHL, sous la houlette du Dr Patrick Tabouring, avec pour modérateurs le Dr Hirsia Farghadani et le Dr Patrice Anton.

C'est tout naturellement au Pr Koch que revenait de faire le point sur le diagnostic du mélanome, 6^e cause de cancer chez la femme et 8^e chez l'homme, dont la mortalité peut heureusement être réduite par des mesures de prévention simples, mais encore trop peu implémentées.

Facteurs de risque

Et pour mieux les mettre en oeuvre, ces mesures de prévention, le rap-

pel des facteurs de risque de mélanome n'est pas superflu. Les facteurs externes sont connus - l'exposition au soleil et aux UV artificiels, surtout avant 35 ans, ainsi que les antécédents de coups de soleil dans l'enfance.

Et si l'on ne peut rien changer à son propre type de peau, ou à des pathologies comme le syndrome des naevi dysplasiques ou les grands naevi congénitaux, ou pire la mélanose neurocutanée, associée à un risque de mélanome de 100%, le Pr Koch a tenu à battre en brèche quelques idées reçues, fausses.

Idées reçues mais fausses

- Inutile de continuer à se protéger du soleil si on est bien bronzé: les UV passent quand même!
- La crème solaire suffit!
- Les autobronzants et les compléments alimentaires suffisent!

Incidence

Après une croissance continue et régulière depuis les années '80, la bonne nouvelle est que le nombre de nouveaux cas semble se stabiliser depuis 2009 (20/100 000), au point qu'aujourd'hui le mélanome est devenu une tumeur de la personne âgée.

Au Luxembourg (année 2014), selon le registre morphologique des tumeurs, nous parlons de 110 cas (H58, F52), ce qui permet de calculer, sur 550.000 habitants, une incidence de 20/100.000.

Règle ABCDE

Le quiz clinique remarquable proposé par le Pr Koch sort évidemment du cadre de cet article, mais nous rappellerons une aide pour le diagnostic précoce de beaucoup de mélanomes: la règle ABCDE:

- A pour asymétrie
- B pour bords irréguliers, en courbe
- C pour couleur inhomogène
- D pour diamètre supérieur ou égal à 6 mm
- E pour évolution

En guise de conclusion, le Pr Koch a aussi rappelé que la dermoscopie, qui existe aujourd'hui en microscopie

Pr Sales:

«Connaître, c'est savoir renoncer.»

confocale, est aujourd'hui une véritable science, permettant d'aider au diagnostic, mais ne dispensant pas de l'excision en cas de doute.

Chirurgie: l'importance du geste

Et en matière d'excision, précisément, les orateurs, tant le Pr Feoli que le Dr Sales, ont pu insister sur l'importance, pour les cas complexes, de référer à un chirurgien ayant l'expérience et la maîtrise de la pathologie. Outre les marges de résection, qui ont évolué fortement au cours des dernières années, un des enjeux est en effet le diagnostic du ganglion sentinelle (ganglion recevant un drainage direct du site d'une tumeur primitive), dont l'exérèse ne peut être pratiquée que par un chirurgien spécialisé.

Ce n'est en effet pas un simple acte technique, et le geste doit tenir compte de l'évidement éventuel et des suites possibles. Nous retiendrons la parole sage du Dr Sales: «Connaître, c'est savoir renoncer». ■

Staging: multidisciplinarité avant tout

Le Dr Rauh, tout comme le Pr Feoli et le Dr Sales, ont largement débattu entre eux de l'importance du staging, et de la nécessaire concertation entre l'anatomo-pathologiste, le chirurgien et l'oncologue.

Comme l'a rappelé le Dr Rauh, l'immunothérapie a en effet permis d'améliorer de façon significative le pronostic des patients atteints de mélanome. Mais à l'heure où la 8^e édition de l'AJCC redéfinit le staging TNM du mélanome et intègre par exemple pour

la première fois les métastases «en transit», c'est une réelle adaptation de toutes les disciplines impliquées dans le traitement du mélanome qui est nécessaire. Enfin, en 2019, le pronostic en fonction du stade a évolué, et doit être discuté avec les patients. ■

A RETENIR

- Les traitements ciblés oraux et l'immunothérapie par des «Check-point inhibitors» sont aujourd'hui des standards dans le traitement des mélanomes, soit en stade adjuvant, soit en stade métastatique.
- Détecter et traiter des effets secondaires est un défi, vu que les effets peuvent se ressembler tout en ayant une autre cause et un autre traitement. Attention aux effets secondaires rares ou atypiques! Tout symptôme non clairement identifié doit rester un effet secondaire potentiel jusqu'à l'épreuve du contraire.
- Un diagnostic et un traitement rapides sont essentiels et peuvent nécessiter une expertise et une collaboration pluridisciplinaire. Un diagnostic tardif et/ou un traitement inadéquat peuvent avoir des conséquences fatales
- Le traitement est bien défini selon le grade de toxicité dans des «guidelines»... constamment mises à jour.





Coopération entre tous les acteurs

Pour la prise en charge des effets secondaires et de la toxicité des traitements, la communication est essentielle entre les patients, les oncologues et les autres intervenants médicaux, au premier rang desquels figure le médecin généraliste.

- L'oncologue
... doit connaître le spectre d'immunotoxicité
- Le patient
... doit être informé des toxicités possibles
- Le médecin traitant
... doit être informé des toxicités possibles et de leur moment de survenue

Chacun, et en particulier les patients, doit être conscient des trois vérités suivantes:

- Les toxicités surviennent habituellement dans les trois premiers mois du début du traitement.
- Quasiment tous les organes et tous les systèmes peuvent être affectés.
- La plupart des effets secondaires sont modérés, mais environ 10% des patients développent des effets secondaires de grade 3 ou 4.

comme anti BRAF et anti MEK, qui permettent d'augmenter la survie, le développement de nouveaux inhibiteurs BRAF, ou encore des études associant immunothérapie et TKIs anti BRAF.

Voici en tout cas un bel exemple de succès de la recherche innovante, dans une pathologie dont le pronostic sonnait encore, il y a quelques années, comme une condamnation sans appel. ■

La révolution des traitements immunologiques et ciblés

Nous l'avons écrit plus haut, la révolution du traitement mélanome vient avant tout de l'émergence de nouvelles thérapies, agissant selon des mécanismes d'action différents des anticancéreux classiques. Nouvelles... nous devrions dire innovatrices et non des moindres. Pour rappel, le prix Nobel 2018 de physiologie et médecine a en effet été attribué à James Allison et Tasuku Honjo pour leur découverte de thérapies contre le cancer fondées sur la levée de freins du système immunitaire, les fameux inhibiteurs des checkpoints.

Parmi ces molécules en -umab, l'ipilimumab fut le premier anticorps ciblant une molécule du checkpoint (anti CTL4), et a été étudié dans le mélanome, où il fut le premier à montrer un bénéfice de survie dans une étude clinique randomisée. D'autres molécules suivront: pembrolizumab, nivolumab, utilisant un autre mécanisme (anti PD1). Et bientôt les molécules aux mécanismes d'action différents seront testées en combinaisons.

On en retiendra de manière synthétique les take home messages distillés par le Dr Berchem:

- L'inhibition de PD-1 en première ligne est supérieure à la chimiothérapie (DTIC) et à l'inhibition de CTLA-4
- L'inhibition de PD-1 est efficace en 2^{ème} ligne après inhibition CTLA-4 préalable
- Les inhibiteurs PD1 sont généralement bien tolérés et sont devenus le standard en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne dans

le mélanome généralisé

- La combinaison de anti PD-1 et anti CTLA-4 est un standard chez des patients sélectionnés (EG bon, PD-L1 neg?...) 4 yr OS 53%
- TVEC – Effet sur métastases en transit, avec bystander effect

D'autres traitements ont été développés et étudiés dans les mutations du gène BRAF dans le mélanome, comme le vémurafénib, qui ont permis d'engranger d'importantes réductions du risque de décès. Point d'autant plus important qu'environ 40% des mélanomes sont BRAF V600 mutés. L'inhibition BRAF V600 est extrêmement efficace dans les mélanomes BRAF mutés et les traitements anti BRAF sont extrêmement efficaces sur les métastases cérébrales.

Enfin, les recherches et études se poursuivent en matière de traitements adjuvants, avec les anti CTLA-4 et les anti PD-1, ou encore avec des combinaisons

Lynparza™ with confidence

olaparib



Traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine



Indépendamment de leur statut mutationnel BRCA



Comprimés



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 :** Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés. Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés. Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'olaparib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). **Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés.** Comprimé jaune à bande blanche, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP100 » sur une face et lisse sur l'autre face. **Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés.** Comprimé vert à bande blanche, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP150 » sur une face et lisse sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques.** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Lynparza doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. **Posologie.** Lynparza se présente en comprimés de 100 mg et 150 mg. La dose recommandée de Lynparza est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose. Les patientes doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de leur schéma posologique à base de platine. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. Il n'existe pas de données sur un re-traitement par Lynparza après une nouvelle rechute (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Différences importantes de posologie entre Lynparza comprimés et péliculés.** Lynparza comprimés (100 mg et 150 mg) ne doit pas être substitué par Lynparza péliculés (50 mg) sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation. Par conséquent, les recommandations posologiques spécifiques à chaque formulation doivent donc être suivies. **Qualité d'une dose.** Si une patiente obtient une dose de Lynparza, elle doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu. **Adaptations de la dose lors d'effets indésirables.** Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (voir rubrique "Effets indésirables"). La réduction de dose recommandée est de 250 mg (un comprimé de 150 mg et un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 500 mg). Si une nouvelle réduction de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) est recommandée. **Adaptations de la dose lors de la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A.** L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 100 mg (un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg). Si un inhibiteur modéré du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 150 mg (un comprimé de 150 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg) (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). **Populations particulières. Patientes âgées.** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes âgées. Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans et plus. **Insuffisance rénale.** Chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clearance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), la dose recommandée de Lynparza est de 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clearance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min). Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une pathologie rénale ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clearance de la créatinine < 30 ml/min) car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patientes. Lynparza peut être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel. Chez ces patientes, la fonction rénale et les événements indésirables doivent être surveillés étroitement. **Insuffisance hépatique.** Lynparza peut être administré chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classification de Child-Pugh A ou B) sans ajustement de dose (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C), car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patientes. **Patientes non caucasiennes.** Les données cliniques disponibles chez les patientes non caucasiennes sont limitées. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base de l'appartenance ethnique (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4.** Les données cliniques disponibles sont très limitées chez les patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4. **Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Lynparza est utilisé par voie orale. Les comprimés de Lynparza doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, écrasés, dissous ni divisés. Les comprimés de Lynparza peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP. Allaitement pendant le traitement et pendant un mois après la dernière prise (voir rubrique "Fertilité, grossesse et allaitement" du RCP). **4.4 Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité.** Le traitement par Lynparza en monothérapie a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques chez les patientes recevant Lynparza en monothérapie (> 10 %) étaient des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspnée, une fatigue, des céphalées, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses et une anémie. **Liste tabulée des effets indésirables.** Le profil de sécurité est basé sur les données pooled de 1 248 patientes traitées par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques dans l'indication thérapeutique à la dose recommandée. Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patientes traitées par Lynparza en monothérapie où l'exposition des patientes au traitement est connue. Les effets indésirables médicamenteux sont listés par Classe de Systèmes d'Organes (CSO) MedDRA, puis par termes préférentiels MedDRA dans le Tableau 1. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont présentés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables.

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Effets indésirables	
	Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE	Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : Anémie ^a Fréquent : Neutropénie ^a , Thrombocytopénie ^a , Leucopénie ^a Peu fréquent : Lymphopénie	Très fréquent : Anémie ^a Fréquent : Neutropénie ^a , Trombocytopénie ^a , Leucopénie ^a Peu fréquent : Lymphopénie
Affections du système immunitaire	Fréquent : Éruption cutanée ^a Peu fréquent : Hypersensibilité ^a , Dermite ^a	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : Diminution de l'appétit	Peu fréquent : Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalées, Dysgueusie	Peu fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent : Toux ^a	Peu fréquent : Toux ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : Vomissements, Diarrhée, Nausées, Dyspepsie Fréquent : Stomatite, Douleur abdominale haute	Fréquent : Vomissements, Diarrhée, Nausées Peu fréquent : Stomatite, Douleur abdominale haute
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : Fatigue (y compris asthénie)	Fréquent : Fatigue (y compris asthénie)
Investigations	Fréquent : Augmentation de la créatinémie Peu fréquent : Augmentation du volume globulaire moyen ^b	Peu fréquent : Augmentation de la créatinémie

^aAnémie inclut les termes préférés (PT) suivants : anémie, diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre de globules rouges, érythropénie et diminution de l'hématocrite ; Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie, granulocytopenie, diminution du nombre de granulocytes et diminution du nombre de neutrophiles, neutropénie fébrile, infection neutropénique et sepsis neutropénique ; Thrombocytopénie inclut les PT suivants : thrombocytopénie, diminution du nombre de plaquettes, diminution de la production de plaquettes et diminution du plaquetocrit ; Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs ; Toux inclut les PT suivants : toux et toux productive ; Éruption cutanée inclut les PT suivants : éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption avec exfoliation et érythème généralisé ; Hypersensibilité inclut les PT suivants : hypersensibilité et hypersensibilité médicamenteuse ; Dermite inclut les PT suivants : dermite, dermite allergique et dermite exfoliante. ^bReprésente l'incidence des résultats biologiques d'augmentation du volume globulaire moyen par rapport à la valeur initiale jusqu'à une valeur supérieure à la LSN (limite supérieure de la normale) et non des effets indésirables rapportés. **Description d'effets indésirables sélectionnés. Toxicité hématologique.** L'anémie et les autres toxicités hématologiques étaient généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), toutefois, des événements indésirables de grade CTCAE 3 et plus ont également été rapportés. L'anémie a été l'effet indésirable de grade CTCAE ≥ 3 le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques. Le délai médian d'apparition de l'anémie était d'environ 4 semaines (environ 7 semaines pour les événements de grade CTCAE ≥ 3). L'anémie a été prise en charge par des interruptions de traitement et des réductions de dose (voir rubrique "Posologie et mode d'administration") et, le cas échéant, par des transfusions sanguines. Dans SO1.02, l'incidence de l'anémie était de 43,6 % (19,5 % de grade CTCAE ≥ 3) et les incidences des interruptions de traitement, des réductions de dose et des arrêts de traitement en raison de l'anémie étaient respectivement de 10,9 %, 8,2 % et 3,1 %. 17,9 % des patientes traitées par l'olaparib ont eu besoin d'une ou plusieurs transfusions sanguines. Une relation exposition-réponse entre l'olaparib et la diminution de l'hémoglobine a été démontrée. Dans les études cliniques avec Lynparza, des variations (diminutions) des paramètres hématologiques > 2 grades de toxicité CTCAE par rapport aux valeurs initiales ont été observés aux incidences suivantes : 20 % pour le taux d'hémoglobine, 15 % pour le nombre absolu de polymorphonucléaires neutrophiles, 5 % pour le nombre de plaquettes, 30 % pour le nombre de lymphocytes et 20 % pour le nombre de leucocytes (les % sont tous arrondis). Une augmentation du volume globulaire moyen (VGM) des érythrocytes, de valeurs initiales faibles ou normales jusqu'à des valeurs supérieures à la LSN a été observée à une incidence d'environ 55 %. À l'arrêt du traitement, ce paramètre semblait se normaliser. L'élevation du VGM ne semblait pas avoir de conséquence clinique. La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniquement significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourraient nécessiter une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire (voir rubriques "Posologie et mode d'administration" et "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Autres résultats biologiques.** Dans les études cliniques avec Lynparza, l'incidence des variations (augmentations) de la créatinémie > 2 grades de toxicité CTCAE par rapport à la valeur initiale était d'environ 15 %. Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation médiane de la créatinémie jusqu'à 23 % par rapport à la valeur initiale, restant stable dans le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquences cliniques apparentes. À l'inclusion, 90 % des patientes avaient des valeurs de créatinémie de grade CTCAE 0 et 10 % avaient des valeurs de créatinémie de grade CTCAE 1. **Nausées et vomissements.** Les nausées ont généralement été rapportées très tôt, avec une apparition au cours du premier mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patientes. Les vomissements ont été rapportés tôt, avec une apparition au cours des deux premiers mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patientes. Les nausées et les vomissements étaient intermittents chez la majorité des patientes et peuvent être pris en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement antiémétique. Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise. **Population pédiatrique.** Aucune étude n'a été menée chez les patients pédiatriques. **Autres populations particulières.** Des données de sécurité limitées sont disponibles chez les personnes âgées (âge ≥ 75 ans) et les patientes non caucasiennes. **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 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 Via Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg. Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/14/959/002, EU/1/14/959/003, EU/1/14/959/004, EU/1/14/959/005. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 05-2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. NS ID LU-0120-RD02/2019-LB Local code 198.

Nouveau départ pour la prévention

Un style de vie sain c'est payant !

Les maladies non transmissibles, comme le cancer, les pathologies cardiovasculaires, le diabète, les maladies respiratoires, représentent aujourd'hui la première cause de mortalité dans le monde. Pourtant, ces maladies ne sont pas inéluctables: adopter une bonne hygiène de vie permet de les éviter ou de les retarder dans une large mesure.

C'est là que cinq grands programmes d'actions nationaux entrent en jeu: le Plan National Cancer, le Plan National Tabac, le Plan National Alcool, le Plan GIMB (manger mieux, bouger plus), le Plan Drogues et addictions.

Ces plans visent à aider la population à adopter un mode de vie aussi sain que possible, et à réduire la morbidité et la mortalité imputables à ces grands facteurs de risque pour la santé, que sont la surcharge pondérale et l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, les addictions.

Le bilan de la prévention

L'objectif du travail mené ces dernières années dans le cadre de ces plans a été de maintenir ou de renforcer la qualité de vie des individus en créant les conditions de vie et d'environnement les plus favorables possible. Les progrès en matière d'hygiène, la prévention des carences alimentaires, l'amélioration des conditions de logement et de travail, les programmes de vaccinations, ont été d'importantes conquêtes de la prévention au cours des 19^e et 20^e siècles, qui ont eu d'im-

portantes retombées positives sur la santé publique.

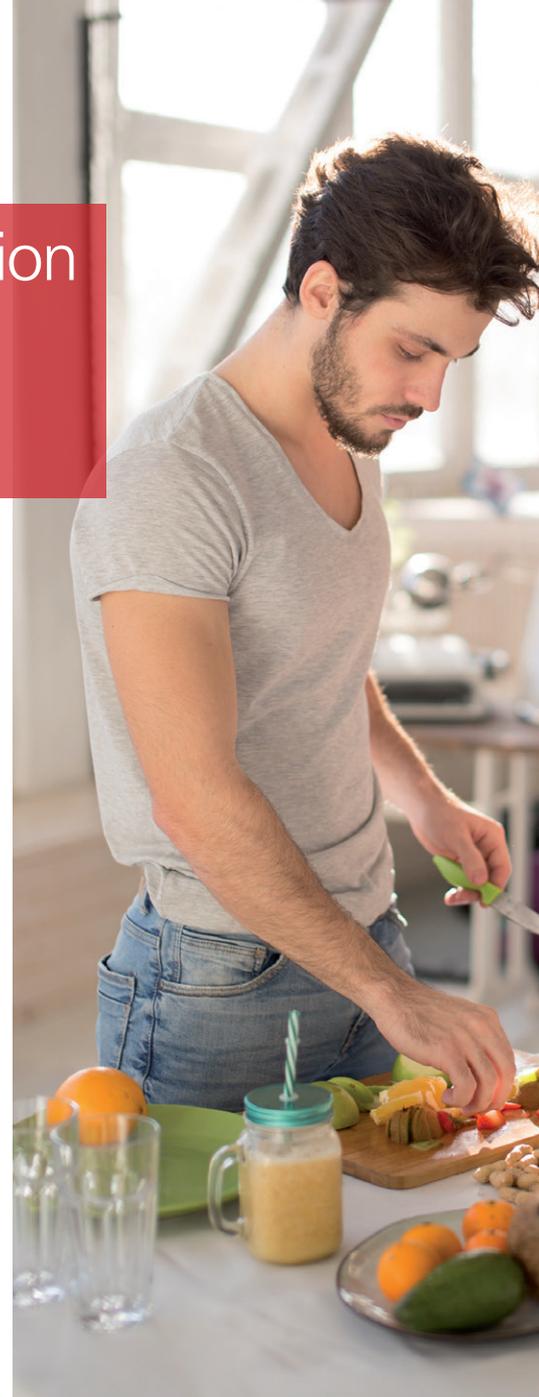
Aujourd'hui, de nouveaux défis nous attendent: le style de vie moderne apporte en effet son lot d'inconvénients:

- Le travail physique a cédé sa place à **la sédentarité**.
- La restauration rapide est entrée dans les mœurs.
- La consommation de nouvelles drogues vise à satisfaire la recherche de sensations fortes.
- Pendant des décennies on nous a entretenus dans l'illusion que fumer était l'expression de la liberté.
- L'alcool est disponible partout, à bas prix, 24H/24.

Un geste quotidien?

Dégager du temps dans un planning surchargé pour faire du sport est un véritable défi.

La **prévention** doit donc devenir un geste quotidien aussi naturel que se



brosser les dents le soir avant de se coucher. Comprendre cela nécessite de l'information et du soutien, ainsi que des conditions-cadre favorables, ce que nos programmes de prévention veulent s'employer à faire. Grâce à ces plans nationaux d'action et programmes, des partenaires issus de divers horizons ont apporté leur

La prévention doit devenir un geste quotidien aussi naturel que se brosser les dents le soir avant de se coucher.



Dégager du temps dans un planning surchargé pour faire du sport est un véritable défi.

Des conditions-cadre propices ont été créés, par exemple: des cantines élaborant des repas équilibrés, des entreprises proposant des cours de sport à leurs employés, des pistes cyclables sûres, la mise sur le marché d'aliments à teneur réduite en sel ou en sucre, des réglementations légales, telles que la loi anti-tabac visant à protéger contre le tabagisme passif.

Or, une personne en bonne santé ne jouit pas seulement d'une meilleure qualité de vie et de bien-être; elle décharge aussi le système de santé solidaire, dans la mesure où elle recourt moins souvent ou plus tard aux prestations de soins de santé.

Tendances positives

Plusieurs tendances positives ont pu être ainsi observées ces dernières années: un recul des hospitalisations pour crise cardiaque, une réduction de la consommation nocive d'alcool, surtout chez les jeunes, une augmentation notable du nombre de personnes pratiquant une activité physique, une stabilisation des jeunes en surpoids. Plus de la moitié des fumeurs désirent s'arrêter.

Le plan Drogues a mis à la disposition des personnes concernées une vaste offre d'aides, en matière de prévention, de thérapie et de réduction des risques, ce qui a permis de noter un net recul des décès par overdose et de la criminalité connexe, et d'améliorer l'état de santé des personnes souffrant d'addictions.

Sur le plan économique la prévention représente donc un investissement



MÉ LAANG GENÉISSEN

www.ecobox.lu
info@ecobox.lu



Le système de consigne à usages multiples conçu au Luxembourg pour transporter des repas. Que ce soit au restaurant, à la cantine ou pour les ventes à emporter, l'ECOBX peut être utilisé presque partout.

L'usage multiple de l'ECOBX, éliminera de nombreux emballages à usage unique. Cette initiative permet de réduire le volume des déchets, car on n'abaisse pas seulement le nombre d'emballages, mais aussi la quantité d'aliments jetés.



Une action du :



LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de l'Environnement, du Climat
et du Développement durable

Partenaires :



LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de l'Environnement, du Climat
et du Développement durable
Administration de l'Environnement



Participez au sondage SuperDrecksKëscht® et gagnez une corbeille d'une valeur de 75€.

extrêmement payant, sans compter ses bienfaits inestimables, qui résultent d'une bonne santé et d'une bonne qualité de vie.

Les défis en 2019

Cependant, les «maladies non transmissibles» représentant les cancers, le diabète, les maladies cardio-vasculaires, les affections respiratoires, les maladies chroniques de l'appareil locomoteur, et les maladies mentales, absorbent actuellement 80% des coûts de santé, et la tendance est en hausse, sous l'effet du vieillissement démographique.

Les maladies chroniques constituent donc un défi majeur pour notre système de santé, notamment à cause de leur coût considérable. D'où l'objectif fixé dans la stratégie de santé

2020, d'intensifier la **promotion de la santé et la prévention des maladies.**

Une nouvelle stratégie nationale de prévention des maladies non transmissibles est en voie d'élaboration avec les différents partenaires. Celle-ci vise une utilisation encore plus ciblée des ressources, une coordination optimale des activités, et reposera sur un équilibre entre responsabilité individuelle et soutien aux personnes qui en ont besoin. Son grand potentiel résidera dans l'interaction des principaux acteurs, et dans l'application de mesures éprouvées provenant de l'évaluation des plans nationaux précédents.

Elle visera également à combler des lacunes, en axant davantage les actions sur la pratique et en visant plus précie-

sément les groupes à risque. Les personnes présentant un risque accru ou qui sont déjà malades doivent pouvoir s'appuyer sur des offres de prévention adaptées à leurs besoins, capables d'atténuer les effets ou d'améliorer l'évolution de leur maladie. Donc, la prévention devra être **plus fortement ancrée dans la chaîne thérapeutique.** Le corps médical, le personnel soignant, et les autres professionnels de la santé ont un rôle crucial à jouer à cet égard.

Une bonne coordination des soins et collaboration dans et en dehors du système des soins de santé sont essentielles. Les priorités thématiques sont fixées; forts des expériences des dernières années, nous abordons l'avenir, en plaçant l'être humain au centre de notre travail.

Nous voulons que chacun reste en bonne santé le plus longtemps possible. Ce faisant, nous sommes convaincus que les nouvelles stratégies «maladies non transmissibles» et «Addictions» apporteront une contribution décisive au bien-être et à la santé de notre population. ■

*Dr Simone Steil
Médecin chef de division
Division de la médecine préventive
Direction de la Santé /
Ministère de la santé*



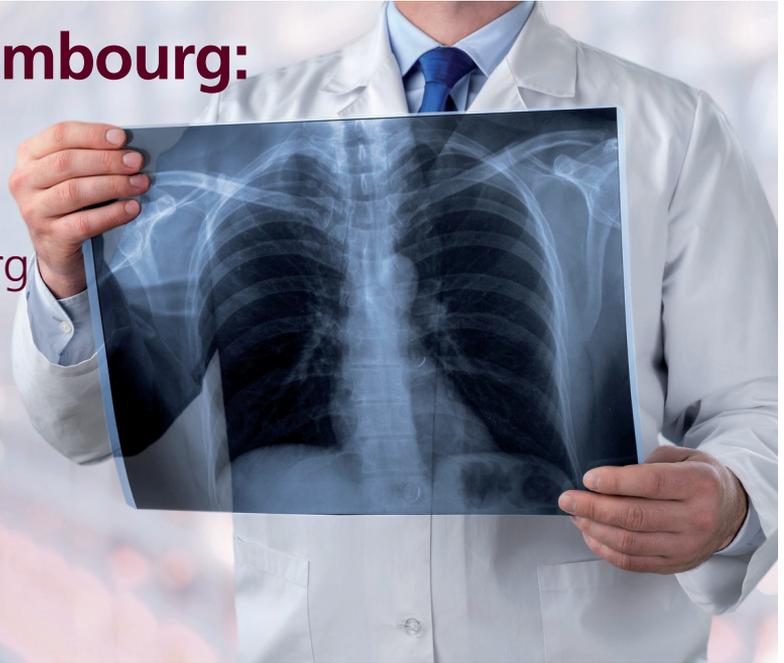
Les maladies chroniques constituent un défi majeur pour notre système de santé, notamment à cause de leur coût considérable.

Indépendant, profession libérale,
votre retraite, vous la voyez
comment ?



Préparez-vous une retraite agréable avec **lalux-Safe Future**

Première au Luxembourg: une étude clinique de phase 1 en cancérologie menée au Centre Hospitalier de Luxembourg en collaboration avec le *Luxembourg Institute of Health*



Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde. En 2018, on estime à 9,6 millions le nombre de décès, dont 1,76 million de décès dus au cancer du poumon, qui se place au premier rang ⁽¹⁾.

Lucile Pernot, PhD
Attachée de Recherche Clinique au Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du Luxembourg Institute of Health (LIH)

En Europe, le cancer du poumon représente le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme (après le cancer de la prostate) et le troisième plus fréquent chez la femme (après le cancer du sein et le cancer colorectal) ⁽²⁾. La mortalité liée au cancer du poumon a connu une diminution parmi la population masculine alors qu'elle augmente dans la population féminine.

Cette tendance se retrouve au Luxembourg: d'après les statistiques des causes de décès de 2014, la première cause de mortalité par cancer chez l'homme reste le cancer du poumon avec 177 décès suivi du cancer du côlon (51 cas) et de la prostate (50 cas). Chez la femme, le cancer le plus meurtrier est le cancer du sein avec 86 cas, mais suivi de très près par le

cancer du poumon (85 cas) ⁽³⁾. Ces chiffres montrent l'impact du cancer du poumon sur la santé et démontrent l'importance de développer de façon continue des traitements efficaces.

Les traitements médicamenteux du cancer du poumon non à petites cellules au stade avancé (IIIb) et métastatique (IV)

Lors des 20 dernières années, le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente 80% à 90% des cancers du poumon ⁽⁴⁾.

Pour le CPNPC de stade IIIb, le traitement consiste en une chimiothérapie associée à un sel de platine (cisplatine ou carboplatine en cas de

mauvaise tolérance) administrée en même temps que la radiothérapie ou séquentiellement (avant la radiothérapie) si le traitement simultané n'est pas toléré ⁽⁵⁾. Pour le CPNPC de stade IV, la chimiothérapie conventionnelle représente le traitement principal pour les patients dont la tumeur ne présente pas de modifications spécifiques sur certains gènes (par exemple, mutations de l'EGFR ou translocation de ALK ou ROS1) ⁽⁶⁾. Dans certains cas la chimiothérapie peut être associée à un traitement anti-angiogénique (par exemple bevacizumab).

Pour les patients atteints d'un CPNPC métastatique et dont la tumeur présente des altérations moléculaires particulières comme mutation de l'EGFR ou translocation ALK ou ROS1, la thérapie ciblée est proposée ⁽⁵⁻⁷⁾.

Les thérapies ciblées anticancéreuses bloquent la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en agissant spécifiquement sur certaines de leurs anomalies ou altérations moléculaires. Elles font partie de la médecine de précision ou médecine personnalisée car les traitements ont été

développés à partir d'une meilleure connaissance de la biologie du cancer. Leur action principale est d'inhiber les mécanismes mêmes de l'oncogenèse tout en ayant une spécificité pour les cellules tumorales ou leur microenvironnement. Leur prescription est guidée selon les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient.

Ces thérapies permettent de contrôler la maladie à long terme chez certains patients. Ces médicaments ont des effets secondaires différents des chimiothérapies (peu de chute de cheveux et peu de toxicité hématologique).

Aujourd'hui deux immunothérapies spécifiques sont utilisées pour le traitement du CPNPC. Le médicament utilisé dans ce cas est un anticorps monoclonal aussi appelé - du fait de son action - inhibiteur de point de contrôle. L'immunothérapie spécifique permet au système immunitaire de s'attaquer aux cellules tumorales et rétablit une réponse immunitaire. La tumeur interagissant avec la protéine PD-1, point de contrôle situé sur les lymphocytes, échappe au système immunitaire. Le pembrolizumab et le nivolumab permettent de bloquer la protéine PD-1. Ce blocage empêche PD-1 d'interagir avec la protéine PD-L1 située sur les cellules tumorales. Les patients dont les tumeurs présentent des taux élevés de protéine PD-L1 peuvent recevoir une immunothérapie de première ligne à base de pembrolizumab.

Avec la prescription des thérapies ciblées rejointe par l'immunothérapie spécifique, l'arsenal thérapeutique s'est étoffé au cours des dernières années.

Fin 2015, un médicament anticancéreux sur quatre appartient à la classe des thérapies ciblées⁽⁷⁾. Cet essor est le reflet de l'accélération de la recherche pour comprendre les mécanismes de l'oncogenèse.

WIN Consortium

Le consortium international WIN *Worldwide Innovative Network in Cancer Personalized Medicine*, est une organisation non-lucrative, non-gouvernementale créée en 2010 (une association française Loi 1901) dont le siège social est localisé à Paris⁽⁸⁾.

WIN est un réseau constitué de 40 institutions et compte entre autre parmi ses membres des centres académiques de renommée internationale, des acteurs de l'industrie (laboratoires pharmaceutiques et industriels du diagnostic), des organismes et fondations de recherche, répartis sur 4 continents et dans 17 pays: cette réunion de partenaires internationaux et diverses est l'atout majeur et qui fait la différence de ce réseau.

WIN a été créé dans le but d'accélérer le développement des traitements dans le domaine de la médecine personnalisée.

En développant de projets de recherche mondiaux au moyen d'essais cliniques, WIN poursuit ses principaux objectifs:

- améliorer la survie des patients atteints d'un cancer et leur qualité de vie,
- partager l'information pour promouvoir l'utilisation de traitements anticancéreux personnalisés et ciblés,
- comprendre la génétique et la biologie de la tumeur de chaque individu afin d'accroître l'efficacité des diagnostics et des traitements du cancer.

Source: www.winconsortium.org



Cependant les thérapies ciblées gardent un rayon d'action restreint: leurs indications thérapeutiques visent un état avancé ou métastatique de la maladie. Elles s'adressent à un nombre limité de patients: 1 à 2% des patients, dont la tumeur présente une altération moléculaire sur la protéine ALK, ont accès à une thérapie ciblée. Enfin certaines cellules cancéreuses s'adaptent et deviennent résistantes à ces thérapies ciblées.

Afin de déployer des nouveaux traitements améliorant la survie d'un plus grand nombre de patients, les efforts à venir se situent à différents niveaux : identifier de nouveaux marqueurs moléculaires, développer des outils d'aide à la décision thérapeutique qui intègrent l'hétérogénéité de la tumeur du patient, repenser la méthodologie évaluant les médicaments anticancéreux.

SPRING: étude preuve de concept de phase 1-2 combinant trois thérapies ciblées

L'étude clinique SPRING (*Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics*, prolongation de la survie par la génomique rationnelle innovante) évalue les bénéfices d'une trithérapie combinant trois thérapies ciblées dans le traitement en première ligne du CPNPC (stade IIIb) ou métastatique (stade IV).

SPRING est une étude clinique conçue et réalisée par le consortium international WIN⁽⁸⁾ "Worldwide Innovative Network in Cancer Personalized Medicine". La Fondation ARC (France), membre et partenaire stratégique de WIN, soutient financièrement l'étude. Le LIH et le CHL, membres du Consor-

tium WIN participent également financièrement à la réalisation de l'étude SPRING au Luxembourg.

L'étude s'adresse aux patients souffrant de CPNPC avancé/métastatique dont la tumeur ne présente pas d'altérations moléculaires: absence de mutation du gène codant pour la protéine EGFR, absence de réarrangement pour ALK, absence d'altération de ROS1 et MET. Actuellement, cette population, représente la majorité des patients atteints de CPNPC avancé/métastatique (~ 80% dans la population).

SPRING est une étude preuve de concept de phase 1-2 au cours de laquelle la trithérapie évaluée associe:

- un inhibiteur de la tyrosine kinase, qui vise la croissance vasculaire de la tumeur (sélectif des récepteurs VEGF), axitinib (Inlyta®),

- un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 – impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, le palbociclib (Ibrance®),
- une immunothérapie, l'anticorps monoclonal avelumab (Bavencio®). Avelumab est un anticorps dirigé contre PD-L1, permettant au système immunitaire de reconnaître les cellules tumorales et de les tuer.

La phase 1, actuellement en cours aux Etats-Unis, en Europe et en Israël établira le dosage optimal du traitement. La phase 2 évaluera la tolérance et l'efficacité de la trithérapie. L'étude explorera aussi l'utilité clinique du système de cartographie interventionnelle simplifiée (*Simplified Interventional Mapping System - SIMS*) dans le but de développer un outil prédictif capable d'accompagner la prescription de la trithérapie. SIMS est un nouvel algorithme élaboré par

WIN à partir des conclusions de l'essai WINTHER^(8,9). Le développement de cet outil nécessite de procéder chez le patient à une double biopsie: biopsie du tissu tumoral et parallèlement à du tissu bronchique sain de façon à cartographier les principales anomalies spécifiques à la tumeur. Cet algorithme intègre, pour chaque patient, les données relatives à la caractérisation de la tumeur et du tissu sain (informations génomiques et transcriptomiques). L'efficacité prédictive de SIMS sera évaluée de manière rétrospective, en comparant les résultats de l'algorithme à la réponse effective des patients à la trithérapie.

SPRING est une étude internationale coordonnée par le Dr Razelle Kurzrock (Université de Californie San Diego, Etats-Unis) et le Dr Enriqueta Felip (*Vall d'Hebron Instituto de Oncologia*, Barcelone, Espagne) et qui regroupe huit centres cliniques répartis dans cinq pays:

- UC San Diego, *Moore's Cancer Center*, Etats-Unis,
- *Avera Cancer Institute*, Sioux Falls, South Dakota, Etats-Unis,
- *Vall d'Hebron Instituto de Oncologia (VHIO)*, Barcelone, Espagne,
- Centre Léon Bérard, Lyon, France,
- Hôpital Saint-Joseph, Paris, France,
- Institut Curie, Paris, France,
- *Institute of Oncology Sheba Medical Center*, Tel Hashomer, Israël,
- CHL, Luxembourg.

Déroulement de la phase 1 SPRING au CHL sous la coordination du CIEC-LIH

Après avoir reçu les autorisations du Ministère de la Santé et du Comité National d'Ethique de Recherche, la phase 1 de l'étude SPRING a été lancée au Luxembourg et le site clinique, le CHL, a été ouvert pour le recrutement des patients en avril 2018. Le CIEC du Department of Population Health au LIH coordonne l'étude avec le soutien de la Cellule Enseignement



Infirmier de recherche clinique en oncologie



LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

Dans le contexte de cette étude de phase 1, Jérôme Graas, Infirmier de Recherche Clinique au CIEC, est en charge de la gestion opérationnelle du projet. Il accompagne le patient dans son parcours de soin, de la signature du consentement jusqu'à la visite de fin d'étude.

A l'interface entre l'hôpital et la recherche clinique, il planifie les visites et est en contact direct avec les services de support: le laboratoire d'analyses, le service d'imagerie, la pharmacie, les services de soins... Il réalise les actes d'étude: prise de paramètres, collecte d'échantillons biologiques, dispensation des traitements. Il collecte les données d'étude et assiste les médecins investigateurs pour certaines tâches administratives propres aux activités de recherche clinique.

Pour l'étude SPRING, le caractère expérimental de l'association de trois molécules, demande à l'infirmier de recherche une vigilance particulière. Il veille à la sécurité du patient et au relevé de tous les effets secondaires attendus ou inattendus liés au traitement.

NOUVEAU! ZALDIAR 100

La **GRANDE BOÎTE** disponible
au Grand-Duché du Luxembourg

	Prix public	Taux
Zaldiar® - 20 comprimés pelliculés	8,48 €	80%
Zaldiar® - 60 comprimés pelliculés	13,91 €	80%
Zaldiar® - 100 comprimés pelliculés	15,64 €	80%

**30%
moins cher
pour votre
patient**



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ZALDIAR 37,5 mg / 325 mg, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un comprimé pelliculé contient 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg de paracétamol. Excipients: Un comprimé pelliculé contient 1,878 mg de lactose monohydraté (= 1,784 mg de lactose). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Comprimés pelliculés jaunes pâles marqués du logo  du fabricant d'un côté et 'T5' de l'autre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Les comprimés ZALDIAR sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à sévères. L'emploi de ZALDIAR doit être limité aux patients dont la douleur modérée à sévère nécessite une association de tramadol et de paracétamol. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie** L'emploi de ZALDIAR doit être limité aux patients dont la douleur modérée à sévère nécessite une association de tramadol et de paracétamol. La dose doit être adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité du patient individuel. En général, la dose efficace la plus faible ayant un effet analgésique doit être sélectionnée. La dose totale de 8 comprimés (équivalent à 300mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol) par jour ne peut pas être dépassée. L'intervalle posologique ne peut être inférieur à 6 heures. *Adultes et adolescents* (à partir de 12 ans) La dose initiale recommandée est de 2 comprimés de ZALDIAR. Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés par jour (soit 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol). Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures. ZALDIAR ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (voir aussi rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Si un usage répété ou un traitement prolongé par ZALDIAR s'impose au regard de la nature et de la gravité de la maladie, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (si possible, en ménageant des pauses thérapeutiques) afin de vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire. **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ZALDIAR n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé chez cette population. **Patients gériatriques** Une adaptation posologique n'est en général pas nécessaire chez les patients âgés de 75 ans ou moins sans insuffisance hépatique ou rénale cliniquement manifeste. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination peut être prolongée. Dès lors, si nécessaire, l'intervalle posologique doit être prolongé en fonction des besoins du patient. **Insuffisance rénale/dialyse** L'élimination du tramadol est retardée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Chez ces patients, un allongement des intervalles posologiques doit être considéré de manière prudente en fonction des besoins du patient. **Insuffisance hépatique** L'élimination du tramadol est retardée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Chez ces patients, un allongement des intervalles posologiques doit être considéré de manière prudente en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.4). A cause de la présence de paracétamol, Zaldiar ne peut pas être utilisé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). **Mode d'administration** Par voie orale. Les comprimés doivent être avalés tels quels, avec une quantité suffisante de liquide. Ils ne peuvent être ni fractionnés ni mâchés. **Contre-indications** *hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. *intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques centraux, aux opioïdes ou aux psychotropes; *ZALDIAR ne doit pas être administré aux patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par des inhibiteurs de la mono amino oxydase (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction); *insuffisance hépatique sévère; *épilepsie non contrôlée par un traitement (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Effets indésirables Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec l'association paracétamol/ chlorhydrate de tramadol sont des nausées, des sensations de vertige et une somnolence, qui sont observés chez plus de 10 % des patients. Les terminologies suivantes ont été utilisées afin de classer l'incidence des effets indésirables: Très fréquent : > 1/10, Fréquent : > 1/100, < 1/10, Peu fréquent : > 1/1.000, < 1/100, Rare : > 1/10.000, < 1/1.000, Très rare : < 1/10.000, Fréquence indéterminée : fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles Au sein de chaque groupe de fréquence, les **effets indésirables** sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Affections cardiaques**: peu fréquent : palpitations, tachycardie, arythmie. **Affections oculaires**: rare: vision floue, myosis, mydriase. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** peu fréquent : acouphènes **Affections gastro-intestinales**: très fréquent: nausées, fréquent: vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences, peu fréquent: dysphagie, melaena. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: peu fréquent: frissons, douleurs thoraciques. **Investigations** peu fréquent : augmentation des transaminases hépatiques. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquence indéterminée : hypoglycémie **Affections du système nerveux**: très fréquent: sensations de vertige, somnolence, fréquent: céphalées, tremblements, peu fréquent: contractions musculaires involontaires, paresthésies, amnésie, rare.: ataxie, convulsions, syncope, troubles de la parole. **Affections psychiatriques**: fréquent : état de confusion, modification de l'humeur (anxiété, nervosité, état d'euphorie), troubles du sommeil, peu fréquent: dépression, hallucinations, cauchemars, rare: delirium, dépendance médicamenteuse. **Surveillance post-marketing** très rare: abus. **Affections du rein et des voies urinaires**: peu fréquent: albuminurie, troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**: peu fréquent: dyspnée. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés**: fréquent: hyperhidrose, prurit, peu fréquent: réactions cutanées (par exemple, éruption cutanée, urticaire). **Affections vasculaires** peu fréquent : hypertension, bouffées de chaleur. * Bien que non observés au cours des études cliniques, la survenue d'effets indésirables connus pour être liés à l'administration de tramadol ou de paracétamol ne peut être exclue: **Tramadol** *Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus (tramadol). *Les données obtenues après la commercialisation du tramadol ont révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, en particulier, une augmentation du temps de prothrombine. *Rare (> 1/10.000 - < 1/1.000): réactions allergiques avec symptômes respiratoires (par exemple dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke) et anaphylaxie. *Rare (> 1/10.000 - < 1/1.000): modification de l'appétit, faiblesse motrice et dépression respiratoire. *Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après administration de tramadol, dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (selon la personnalité et la durée du traitement). Ils incluent des modifications de l'humeur (habituellement un état d'euphorie, occasionnellement dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitives et sensorielles (par exemple, capacité décisionnelle, troubles de la perception). *L'aggravation de l'asthme a été rapportée bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie. *Des syndromes de sevrage médicamenteux, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opioïdes, peuvent survenir, tels que: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes très rarement survenus lors de l'arrêt brutal du chlorhydrate de tramadol sont: attaques de panique, attaques d'angoisse graves, hallucinations, paresthésies, acouphènes et des symptômes SNC inhabituels. **Paracétamol** *Bien que les effets secondaires du paracétamol soient rares, une hypersensibilité incluant un rash cutané peut survenir. Des cas de dyscrasie sanguine ont été rapportés incluant une thrombocytopénie et une agranulocytose, mais la relation de causalité avec le paracétamol n'a pas été établie dans tous les cas. *Plusieurs rapports suggèrent que le paracétamol pourrait induire une hypoprothrombinémie en cas de co-administration avec des composés de type warfarine. Dans d'autres études, le temps de prothrombine n'a pas été modifié. *Des réactions cutanées sévères ont été rapportées dans de très rares cas. **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 Pour la Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1050 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Pour le Luxembourg: site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** S.A. GRÜNENTHAL N.V. Lenneke Marelaan 8 1932 Sint-Stevens-Woluwe BELGIQUE **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE 244553, LU 2003010017 **DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 07/2017 **DATE DE LA PUBLICITE** : 02/2019.

M-ZLD-LU-02-19-0001

GRÜNENTHAL

ZALDIAR®

Médical et Recherche du CHL. L'étude se déroule sous la direction du Dr Guy Berchem, Investigateur Principal, entouré par les médecins co-investigateurs, Dr Martina Degiorgis et Dr Catherine Herremans. L'équipe médicale est assistée lors des visites de l'étude par un infirmier de recherche clinique du CIEC, Mr Jérôme Graas.

Au CHL, cinq patients ont été sélectionnés mais seulement deux d'entre eux ont satisfait à l'ensemble des critères d'inclusion pour entrer dans l'étude SPRING. La préparation des blocs de paraffine (tissus sains et métastatiques issus des deux biopsies) nécessaires pour le volet génomique et transcriptomique de l'étude, a été confié à IBBL - *Integrated BioBank of Luxembourg*.

Pour assurer la sécurité des patients, en plus des visites prévues par le planning de l'étude, des contacts réguliers entre le Dr Berchem et son équipe de recherche clinique, notamment l'infirmier du CIEC sont assurés. De plus, l'évolution des patients dans l'étude est discutée chaque semaine au sein du comité de pilotage clinique via une téléconférence en présence de l'Investigateur Coordinateur, le Dr Kurzrock et les principaux investigateurs des sites cliniques où se déroule l'étude.

La mise en place de la phase 1 de SPRING traduit l'effort commun du CHL et du LIH et de développer et de mettre à la disposition des patients au Luxembourg des thérapies innovantes.

Remerciements

L'auteur remercie les membres de l'équipe du CIEC, la Cellule Enseignement Médical et Recherche du CHL et ainsi que chacun des intervenants au CHL au sein des différents départements pour les nombreuses discussions ayant permis la mise en place et le suivi de l'étude. ■

Prise en charge des patients atteints d'un cancer au sein du CHL Kribszentrum: vers des traitements de plus en plus personnalisés

Au CHL, tous les patients atteints d'un cancer sont pris en charge au sein du CHL *Kribszentrum*. Le centre offre une prise en charge complète de tous les types de cancer, de la prévention, au diagnostic et jusqu'au traitement.

Les stratégies thérapeutiques sont discutées lors de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) réunissant les différents spécialistes: médecins de la spécialité concernée (ex. pneumologues), oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, radiologues ou tout autre praticien concerné par la pathologie cancéreuse traitée.

L'objectif est d'individualiser la prise en charge, à la fois en prenant en compte les dernières recommandations des référentiels internationaux, mais aussi d'offrir la possibilité d'accéder à des thérapies innovantes, accessibles grâce à la participation des médecins à plusieurs études cliniques. Comme pour l'étude SPRING, c'est en permettant l'implication des médecins du CHL dans des projets de recherche innovants, axés sur une prise en charge personnalisée des patients atteints de cancer, que le *Kribszentrum* répond à cet objectif.

Source: www.chl.lu/fr/tags/kribszentrum



Références et sources d'informations utilisées

- (1) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- (2) Ferlay et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6):1374-1403
- (3) Fondation Cancer <http://www.cancer.lu/fr/cancer-du-poumon>.
- (4) Planchard et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4) :iv192-iv237, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy275 published online 3oct2018.
- (5) Cancer du poumon non à petites cellules - Série guide ESMO pour les patients (2017); disponible sur <https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/file/FR-Cancer-du-Poumon-non-a-Petites-Cellules-Guide-pour-les-Patients.pdf>
- (6) Les traitements des cancers du poumon – Guide patients Novembre 2017 - Institut National du Cancer; disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-du-poumon>
- (7) Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015/ Etats des lieux et enjeux Juillet 2016 Institut National du Cancer; disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>
- (8) <http://www.winconsortium.org/>
- (9) Lazar et al., A simplified interventional mapping system (SIMS) for the selection of combinations of targeted treatments in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 2015; 6(16):14139-52.

Congrès annuel de la Société Française de phoniatrie: Parkinson et modifications de la hauteur de la voix

Poursuivant sa politique d'ouverture, la Société Française de Phoniatrie a accepté d'organiser son congrès annuel hors de France pour la première fois de son histoire. C'est dans l'auditoire du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) qu'il fut organisé les 8, 9 et 10 novembre 2018, sous l'égide de la Société luxembourgeoise d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale et de l'association luxembourgeoise des orthophonistes. Élu président pour l'année 2018, le Pr Marc Remacle, médecin au sein du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du Centre Hospitalier de Luxembourg, se félicite du record de participation mémorable. En effet, plus de 140 participants provenant des pays transfrontaliers ont pu apprécier les deux thèmes choisis, à savoir la maladie de Parkinson et les modifications de la hauteur de la voix (féminisation/masculinisation vocale).

Céline Buldgen

Parkinson: dysarthrie et troubles de la déglutition

La maladie de Parkinson est devenue un problème majeur dans la population vieillissante, affectant les fonctions essentielles de communication, de mobilité, de phonation et de déglutition. De nombreuses personnes atteintes de la maladie de Parkinson souffrent de dysarthrie. Parmi les troubles de la parole les plus fréquents, on retrouve une voix faible, monotone, saccadée ou rauque, une articulation imprécise, un débit de paroles lent, des difficultés à commencer à parler, un bégaiement, un tremblement de la voix.

L'évaluation de la dysphonie consiste en un examen clinique, composé principalement d'une évaluation perceptive de la parole du patient et d'une observation des différents organes intervenant dans la parole. Cet examen clinique est complété par une analyse acoustique et aérodynamique de la voix, ainsi que d'une vidéo-stroboscopie, permettant d'objectiver les troubles de la parole. Ce bilan permet

d'obtenir des renseignements sur la sévérité de la dysphonie sur le type d'erreurs articulatoires et sur le fonctionnement des organes. Ces informations sont indispensables pour mettre en place une stratégie thérapeutique pluridisciplinaire qui dépendra des attentes du patient et des atteintes phoniatrices.

Pr Remacle: «La rééducation orthophonique a aujourd'hui largement fait ses preuves quant à l'amélioration des troubles de la parole et de la déglutition. Ces troubles, considérés comme facteurs d'isolement social, seront d'autant mieux pris en charge s'ils le sont de manière précoce et sur une durée relativement longue. En cas de béance glottique ne pouvant être corrigée par une rééducation orthophonique, une laryngoplastie par injection d'acide hyaluronique, peut être pratiquée. Plus invasive, la chirurgie par thyroplastie de médialisation sera proposée, en seconde intention, aux patients qui ont une béance glottique plus importante. Pour traiter les dysphagies importantes, on peut proposer au patient de faire une myo-

tomie du muscle cricopharyngien. D'un autre côté, les traitements neurologiques peuvent vraiment aider les patients.»

Féminisation vocale pour les femmes transgenres

Vu l'ouverture de la société à la communauté LGBT (personnes lesbiennes, gays, bisexuelles et transgenres), de plus en plus de patients désirent adapter leur voix à leur sexe choisi. Chez les femmes transgenres, la mue masculine obtenue après la puberté est irréversible. C'est pourquoi le traitement hormonal n'aura a priori aucune influence sur la voix. Ces patientes souffrent parfois du timbre masculin de leur voix qui est en décalage avec leur identité. Elles peuvent alors se tourner vers la rééducation orthophonique ou avoir recours à la phonochirurgie. «L'orthophonie associée à la phonochirurgie et à la logopédie dans le cadre de la féminisation vocale des femmes transgenres améliore considérablement la maîtrise de la voix. Depuis 15 ans, les demandes d'interventions chirurgicales augmentent continuellement. En moyenne, je pratique 4 à 5 opérations par mois. Mes patientes proviennent principalement des pays européens.» nous explique le Pr Remacle.

Le questionnaire de Dacakis et Davie «Transexual voice questionnaire, male to female» a été traduit en français et adapté pour permettre aux femmes transgenres qui veulent féminiser leur voix de cerner les problèmes auxquels elles font face et de mesurer l'impact de leur voix masculine dans leur vie quotidienne. Ce questionnaire d'auto-évaluation est remis aux patientes avant et après l'intervention chirurgicale.



Les principaux troubles phoniatriques

La phoniatrie est une discipline médicale, se rattachant à la pratique ORL, qui a pour but de traiter les troubles de la voix, de la parole et de la déglutition. Les principales pathologies prises en charge sont:

- Les immobilités laryngées unilatérales ou bilatérales: unilatérales, les paralysies laryngées sont responsables de troubles de la déglutition et d'une dysphonie. Dans ce cas, une réinnervation laryngée est possible. Des électromyographies permettent dès lors de déterminer le type d'atteintes nerveuses. Bilatérales, elles occasionnent une dyspnée laryngée qui rend parfois nécessaire la trachéotomie, mais avec une préservation de la phonation. Le traitement des immobilités laryngées bilatérales s'appuie sur des élargissements postérieurs dont l'aryténoïdectomie partielle postérieure est la plus pratiquée
- Les ankyloses cricoaryténoïdiennes, dont le traitement s'appuie également sur des élargissements postérieurs.
- Une malformation congénitale des cordes vocales (sillons): la dysphonie

sera plus ou moins importante selon la béance glottique et l'efficacité de la vibration des cordes vocales. *«La voix est légèrement faible ou rauque, mais elle peut passer complètement inaperçue si le patient n'exerce pas un métier qui requière la mobilisation de sa voix (enseignant, avocat, chanteur...). En cas de légères complications, le patient peut faire des exercices de logopédie pour améliorer l'efficacité du mouvement de ses cordes vocales.»*, souligne le Pr Remacle.

- Des dystonies focales laryngées ou dysphonie spasmodiques): le traitement gold standard est l'injection de toxine botulique (Botox) dans les cordes vocales en vue d'obtenir leur relâchement. L'injection répétée de Botox tous les 4 à 5 mois est une contrainte majeure pour le patient qui peut dès lors se voir proposer comme alternative un traitement chirurgical visant à créer une béance glottique
- Une mue faussée ou une dysphonie dysfonctionnelle avec hypercontraction réactionnelle. Ce sont typiquement des indications de rééducation orthophonique.
- Des pathologies exceptionnelles: anomalies anatomiques ou fonctionnelles des articulations de la parole...
- Des dysphonies dysfonctionnelles responsables de nodules, d'ulcérations des cordes vocales.
- Une laryngite induite par des facteurs environnementaux (tabac, alcool, sécheresse des locaux...) ou un reflux gastro-oesophagien. ■

Sources :

- <https://www.em-consulte.com/rmr/article/151441>
- Interview du Pr Marc Remacle, médecin au sein du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du Centre Hospitalier de Luxembourg, spécialisé en phoniatrie.

L'obstruction laryngée induite par l'exercice, (EILO) un diagnostic différentiel de l'asthme d'effort

Cette pathologie rare est encore aujourd'hui mal expliquée physiologiquement. Certains estiment que l'origine est psychologique, d'autres organique. Elle a surtout été observée dans les pays scandinaves, chez des patients jeunes et sportifs (souvent des coureurs de fond) qui se plaignent de dyspnée prédominant surtout à l'inspiration, lors d'exercices physiques intenses, et non soulagée par les bêta-2 mimétiques. Pour confirmer le diagnostic, il est demandé au patient de faire un test à l'effort progressif sur un tapis de course afin d'objectiver un profil de sténose fonctionnelle laryngée variable sur une courbe débit-volume. Une nasofibroscopie, réalisée au repos et immédiatement après l'exercice, confirme anatomiquement cette bascule antérieure des aryténoïdes vers la lumière glottique. Le traitement repose sur une aryépiglottoplastie par laser.



enough
is enough.

Public price 1 x 70 mg prefilled pen : €475,55
Reimbursed at 80% in category C

It's time to prevent migraine.

Now

Reimbursed


aimovig[®]
erenumab

The **FIRST** and **ONLY**
fully human monoclonal antibody
SPECIFICALLY DESIGNED TO PREVENT MIGRAINE
by targeting and blocking the
CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE RECEPTOR (CGRP-R)¹.

RAPID ONSET, CONSISTENT AND SUSTAINED EFFICACY
across the migraine spectrum* with a
PLACEBO-LIKE SAFETY PROFILE¹⁻⁶.

▼ 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 section 4.8 for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT.** Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled syringe. Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled pen. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION.** Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled syringe. Each pre-filled syringe contains 70 mg erenumab. Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled pen. Each pre-filled pen contains 70 mg erenumab. Erenumab is a fully human IgG2 monoclonal antibody produced using recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cells. For the full list of excipients, see full leaflet. **PHARMACEUTICAL FORM.** Solution for injection (injection). The solution is clear to opalescent, colourless to light yellow. **THERAPEUTIC INDICATIONS.** Aimovig is indicated for prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month. **POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION.** Treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of migraine. **Posology.** Treatment is intended for patients with at least 4 migraine days per month when initiating treatment with erenumab. The recommended dose is 70 mg erenumab every 4 weeks. Some patients may benefit from a dose of 140 mg every 4 weeks (see full leaflet). Each 140 mg dose is given as two subcutaneous injections of 70 mg. Clinical studies have demonstrated that the majority of patients responding to therapy showed clinical benefit within 3 months. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 3 months of treatment. Evaluation of the need to continue treatment is recommended regularly thereafter. **Special populations.** Elderly (aged 65 years and over). Aimovig has not been studied in elderly patients. No dose adjustment is required as the pharmacokinetics of erenumab are not affected by age. **Renal impairment / hepatic impairment.** No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment or hepatic impairment. **Paediatric population.** The safety and efficacy of Aimovig in children below the age of 18 years have not yet been established. No data are available. **Method of administration.** Aimovig is for subcutaneous use. Aimovig is intended for patient self-administration after proper training. The injections can also be given by another individual who has been appropriately instructed. The injection can be administered into the abdomen, thigh or into the outer area of the upper arm (the arm should be used only if the injection is being given by a person other than the patient). Injection sites should be rotated and injections should not be given into areas where the skin is tender, bruised, red or hard. **Pre-filled syringe.** The entire contents of the Aimovig pre-filled syringe should be injected. Each pre-filled syringe is for single use only and designed to deliver the entire contents with no residual content remaining. Comprehensive instructions for administration are given in the instructions for use in the package leaflet. **Pre-filled pen.** The entire contents of the Aimovig pre-filled pen should be injected. Each pre-filled pen is for single use only and designed to deliver the entire contents with no residual content remaining. Comprehensive instructions for administration are given in the instructions for use in the package leaflet. **CONTRA-INDICATIONS.** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **UNDESIRABLE EFFECTS.** Summary of the safety profile. A total of over 2,500 patients (more than 2,600 patient years) have been treated with Aimovig in registration studies. Of these, more than 1,300 patients were exposed for at least 12 months. The reported adverse drug reactions for 70 mg and 140 mg were injection site reactions (5.6%/4.5%), constipation (1.3%/3.2%), muscle spasms (0.7%/2.0%) and pruritus (1.0%/1.8%). Most of the reactions were mild or moderate in severity. Less than 2% of patients in these studies discontinued due to adverse events. **Tabulated list of adverse reactions** Table 1 lists all adverse drug reactions that occurred in Aimovig-treated patients during the 12-week placebo-controlled periods of the studies. Within each system organ class, the ADRs are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000). **Table 1 List of adverse reactions in clinical studies : System Organ Class - Adverse reaction preferred term - Frequency category** **Gastrointestinal disorders :** Constipation : Common; **Skin and subcutaneous tissue disorders :** Pruritus* : Common; **Musculoskeletal and connective tissue disorders :** Muscle spasms : Common; **General disorders and administration site conditions :** Injection site reactions* : Common; *Pruritus includes preferred terms of generalised pruritus, pruritus and pruritic rash. *See section "Injection site reactions" below. **Description of selected adverse reactions. Injection site reactions.** In the integrated 12-week placebo-controlled phase of the studies, injection site reactions were mild and mostly transient. There were no cases of discontinuation due to injection site reactions. The most frequent injection site reactions were localised pain, erythema and pruritus. Injection site pain typically subsided within 1 hour after administration. **Cutaneous reactions.** Non-serious cases of rash, pruritus and swelling/oedema were observed, which in the majority of cases were mild and did not lead to treatment discontinuation. **Immunogenicity.** In the clinical studies, the incidence of anti-erenumab antibody development during the double-blind treatment phase was 6.3% (56/884) among subjects receiving a 70 mg dose of erenumab (3 of whom had *in vitro* neutralising activity) and 2.6% (13/504) among subjects receiving a 140 mg dose of erenumab (none of whom had *in vitro* neutralising activity). There was no impact of anti-erenumab antibody development on efficacy or safety. **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. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER.** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S).** EU/1/18/1293/001-003. **MODE OF DELIVERY.** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT.** 26.07.2018. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1. SPC Aimovig[®]. 2. Goadsby et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl J Med 2017; 377:2123-2132. 3. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in episodic migraine patients who previously failed 2-4 preventive treatments. Lancet. Oct. 2018; 4. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol. 2017;16:425-434. 5. Silberstein S et al. Human monoclonal antibody targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor Prevention of episodic and chronic migraines. Clin Rheumatol. 2018 43(5): 311-322. 6. Schwedt et al., Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine The Journal of Headache and Pain (2018) 19:92
* The migraine spectrum: Aimovig[®] studies were done in adults with chronic and episodic migraine, with medication overuse, and in patients with prior prophylactic treatment failures. Patients with hemiplegic migraine were excluded from the studies.
BE1812941360 - 27/12/2018

Invitation

Conférence

SWEET HEART

Les nouveaux antidiabétiques oraux en cardiologie

Samedi 27 avril 2019
Château de Bourglinster

Accueil à 9h



INSCRIPTIONS

Par email à l'adresse secretariat@slcardio.lu
ou par téléphone au 621 19 16 92

Date limite: 25 avril

Merci de mentionner votre présence au lunch.

Avec le soutien de



En partenariat avec





Dr Jean-Marc Cloos

PSYCHIATRE-ADDICTOLOGUE
ET DIRECTEUR MÉDICAL DU PÔLE
PSYCHIATRIE DES HÔPITAUX ROBERT
SCHUMAN (HRS)

Alcool, drogues, médicaments: les défis actuels en matière de prévention et de prise en charge

Dans son interview, le Dr Jean-Marc Cloos, psychiatre-addictologue et Directeur Médical du Pôle Psychiatrie des Hôpitaux Robert Schuman (HRS) ouvre notamment la question d'une meilleure stratégie à adopter face à la consommation d'alcool, à savoir une stratégie visant à mieux cibler les populations à risque de dépendance. Il met également l'accent sur une problématique actuelle: les addictions liées aux benzodiazépines.

Céline Buldgen

Grâce à leurs propriétés pharmacologiques très diverses (anxiolytique, hypnotique, myorelaxant, anticonvulsif, amnésique), les benzodiazépines sont largement utilisées en médecine générale, en psychiatrie, en neurologie, en médecine interne et dans le domaine de l'anesthésie-réanimation.

Il est connu que ces molécules sont principalement prescrites pour traiter l'insomnie et l'anxiété. En 2016, le Dr Jean-Marc Cloos a présenté une thèse, dans le cadre de son Doctorat en Sciences Médicales de l'Université de Liège (ULg), portant sur l'utilisation des benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques, leur probabilité d'évolution

vers une dépendance à haut dosage et leur risque de mortalité.

Dans le cadre de cette étude, le Dr Cloos a effectué une analyse des données de délivrance sur ordonnance de 24 benzodiazépines dans le secteur ambulatoire au Grand-Duché de Luxembourg entre 1995 et 2006.

Les objectifs étaient:

- d'estimer la prévalence et les modes d'utilisation,
- d'identifier les benzodiazépines à plus grand risque pour un usage continu,
- d'évaluer les risques d'utilisation des benzodiazépines,
- d'étudier la mortalité «toutes causes confondues».

INTERVIEW DU MOIS

Que pouvez-vous nous dire sur la prévalence de prescriptions de benzodiazépines au Luxembourg ?

Dr Cloos: «Par rapport aux pays voisins, le Luxembourg est un très gros consommateur de benzodiazépines. En effet, il ressort de notre étude nationale qu'une moyenne de 16,0% de la population adulte affiliée à la CNS a reçu au moins une prescription de benzodiazépines chaque année et le nombre moyen de doses quotidiennes définies (DQD) par 1.000 habitants par jour était de 80,1. Un taux plus élevé a uniquement été relevé au Portugal.»

Usage avec dépendance à haute dose: quels sont les risques ?

Dr Cloos: «Pour notre étude de cohorte de 214.170 patients, nous avons divisé les utilisateurs de benzodiazépines en trois groupes: un groupe de prescription à court terme avec moins de trois mois de délivrance sur les 12 ans étudiés (32,6% des sujets), un groupe avec une délivrance irrégulière, dont la consommation n'est donc pas présumée continue (49,0% des sujets), et un groupe d'utilisateurs continus n'ayant plus arrêté la ou les benzodiazépines après la première prescription (18,4% des sujets). Les doses de benzodiazépines consommées peuvent être parfois spectaculaires (cas d'une patiente: 500 mg de diazépam/jour !). À ce jour, nous n'avons cependant pas d'arguments pour affirmer que la prise chronique de benzodiazépines conduit régulièrement à une escalade des doses. Si la dépendance à haut dosage reste donc rare, elle n'en est pas moins préoccupante: elle toucherait environ 5% des consommateurs de benzodiazépines (20,3% dans notre groupe des utilisateurs continus), respectivement 1% de la population générale.»

Quelles sont les populations à risque ? Des actions spécifiques ?

Dr Cloos: «Nous avons pu identifier les personnes âgées et les femmes comme étant des populations à risque: 63,6% des utilisateurs continus sont des femmes et 37,9% des utilisateurs continus sont âgés de plus de 69 ans. Les personnes âgées sont pourtant particulièrement sensibles aux effets indésirables: somnolence, perte de l'équilibre (risque de chutes et de fractures), désinhibition paradoxale, aggravation des troubles mnésiques, risque de démente. Des actions spécifiques pour cette tranche d'âge réduiraient la morbidité associée à une prise inadéquate de ces médicaments. En effet, chez les personnes âgées, les avantages présumés de ces médicaments peuvent ne pas justifier l'augmentation du risque, plus particulière-



ment si le patient présente des facteurs de risque supplémentaires avec des effets indésirables de type cognitif ou psychomoteur. Les benzodiazépines sont surtout efficaces pour l'endormissement, mais peu efficaces pour l'insomnie en milieu ou fin de nuit, fréquente chez la personne âgée. Elles ne devraient donc pas être la médication de choix, et d'autres méthodes et substances seraient à privilégier. Une attente irréaliste vis-à-vis du temps de sommeil est également à corriger, le besoin de sommeil diminuant avec l'âge. Lorsqu'on n'a besoin que de 6 heures de sommeil, il est fréquent de se réveiller à 2 heures du matin quand on se couche à 20 heures. Et pourtant, les deux benzodiazépines les plus vendues au Luxembourg (ainsi que le zolpidem) sont régulièrement prescrites à long terme aux personnes âgées, alors que des alternatives médicamenteuses et non-médicamenteuses existent.»

Benzodiazépines hypnotiques et benzodiazépines anxiolytiques: même constat ?

Dr Cloos: «Les benzodiazépines hypnotiques ont montré, par rapport au diazépam, des risques nettement plus élevés de passage vers un abus à haute dose. Les somnifères particulièrement problématiques étaient le triazolam (une probabilité au moins 200 fois plus élevée de devenir utilisateur à haut dosage pour les consommateurs au-dessus

«Un médecin prescripteur devrait garder à l'esprit qu'environ chaque cinquième patient à qui il prescrit une benzodiazépine n'arrêtera plus la prise. Il faut savoir renoncer à la prescription dans des cas non indiqués, prescrire uniquement pour une courte durée (par exemple, le temps d'une hospitalisation) et arrêter le traitement quand il n'est plus nécessaire.»

DR CLOOS

de 58 ans à la première prescription de benzodiazépines), le brotizolam (plus de 100 fois), le flunitrazépam (plus de 30 fois), le loprozalam (plus de 25 fois), et, dans une moindre mesure, le lormétazépam (près de 10 fois). Il y a une quinzaine d'années, les recommandations de traitement des troubles anxieux ont commencé à favoriser les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) comme traitement de choix de la plupart des troubles anxieux, au détriment des benzodiazépines, jugées trop dangereuses. Si ces médica-

ments sont actuellement souvent prescrits, leur utilisation expose également à des risques, plus particulièrement chez les personnes âgées. Notre étude a montré que les benzodiazépines anxiolytiques connaissent moins de risque d'abus que leurs homologues hypnotiques. Il s'agit-là d'un argument supplémentaire pour ne pas priver les patients de ce type de médication, plus particulièrement lorsque des thérapies médicamenteuses alternatives sont contre-indiquées, non suffisamment efficaces ou qu'elles sont à l'origine d'effets secondaires invalidants.»

Alcoolisme, vers la fin du dogme de l'abstinence ?

Les premiers modèles de prise en charge du patient alcool-dépendant se sont focalisés sur l'élimination du toxique. Pendant très longtemps, l'abstinence totale était ainsi la seule alternative possible proposée au patient souhaitant changer ses habitudes de consommation. Désormais, l'addictologie moderne envisage la modération et la réduction des risques comme un choix thérapeutique à part entière pour toute une partie de la population qui ne se sent pas prête à devenir abstinent, ou pour laquelle cette option n'est pas envisageable. Cette approche ne peut toutefois pas être envisagée pour tous les patients.

Questionnaire FACE: un outil d'aide au repérage précoce de la consommation d'alcool

Les cinq questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposez les modalités de réponses, en demandant de choisir «la réponse la plus proche de la réalité». Les deux premières questions portent sur les douze derniers mois.

1. A quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

Jamais: 0 point

Une fois par mois au moins: 1 point

2 à 4 fois par mois: 2 points

2 à 3 fois par semaine: 3 points

4 fois ou plus par semaine: 4 points

2. Combien de verre standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

1 ou 2: 0 point

3 ou 4: 1 point

5 ou 6: 2 points

7 à 9: 3 points

10 ou plus: 4 points

3. Votre entourage vous-a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?

Oui: 4 points

Non: 0 point

4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?

Oui: 4 points

Non: 0 point

5. Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?

Non: 0 point

Oui: 4 points

Interprétation:

Pour les femmes, un score supérieur ou égal à 4 indique une consommation à risque.

Pour les hommes, un score supérieur ou égal à 5 indique une consommation à risque.

Un score supérieur ou égal à 9 est, dans les deux sexes, en faveur d'une dépendance.

INTERVIEW DU MOIS

Plusieurs conditions sont favorables, parmi lesquelles:

- un usage nocif d'alcool assez récent,
- pas de dépendance physique associée,
- peu de perte de contrôle,
- peu ou pas d'incidence sur les activités de la vie quotidienne,
- la stabilité professionnelle, sociale et psychologique.

«Réduire la consommation peut être une première étape vers une sortie définitive de la dépendance. Aujourd'hui, avec le développement de nouvelles molécules permettant de bloquer l'envie associée à la consommation d'alcool, de réduire les symptômes chroniques du sevrage et d'entraîner des nausées/vomissements lorsqu'elles sont prises avec de l'alcool, de nouvelles perspectives s'ouvrent en termes de stratégies de soins. Ces molécules sont prescrites en traitement de soutien et seront toujours associées à une prise en charge bio-psycho-sociale.», nous explique le Dr Cloos.

Alcoolisme: vers une nouvelle stratégie de prévention ?

Le Luxembourg fait partie des pays à haute consommation d'alcool (40,6%) qui, d'après une étude du *European Health Interview Survey 2017* (EHIS), se situe au-dessus de la moyenne européenne (26,9%).

(Source: <http://sante.public.lu/fr/actualites/2018/02/campagne-alcool-2018/index.html>)

La prévention en matière de santé est l'un des défis majeurs de notre politique de santé encore trop centrée sur le curatif. Pour le Dr Jean-Marc Cloos, plusieurs leviers existent pour mettre en oeuvre une politique de prévention plus efficace:

- l'implémentation du Plan d'Action Luxembourgeois contre le Mésusage de l'Alcool (PALMA), élaboré en 2016 par une équipe de 40 experts mais non encore mis en oeuvre,
- l'ouverture d'une unité d'addictologie dans chaque structure hospitalière du pays, avec la création d'équipes de liaison en soins addictologiques (ELSA), comme il en existe en France. Dr Cloos: «Ces équipes spécialisées pourraient intervenir auprès des patients en vue de procéder à un repérage précoce des consommateurs à risque de dépendance, pour lesquels le motif d'hospitalisation n'est pas directement lié à une demande de soins addictologiques. Ces patients pourront ainsi faire l'objet d'une intervention brève. Un entretien clinique et une utilisation d'un questionnaire de dépistage de la consommation (par exemple, pour l'alcool, le FACE - Fast Alcohol Consumption Evaluation, traduit du Français à l'Allemand

par l'équipe du Dr Cloos) sont vivement recommandés pour faire un repérage des consommateurs à risque. C'est pourquoi j'ai soumis à la Direction des Hôpitaux Robert Schuman le projet de généraliser l'usage du questionnaire FACE à l'ensemble des admissions générales.»

- une taxation majorée des alcools forts.

Cannabis médical: un médicament contre l'addiction au cannabis ?

Le Luxembourg est l'un des premiers pays européens à autoriser l'usage du cannabis thérapeutique, sous strictes conditions, puisque le projet de loi a été adopté à l'unanimité à la Chambre des députés en juin dernier. Le Dr Cloos y voit aussi un intérêt dans sa discipline: «Des gélules contenant du tétrahydrocannabinol (THC) pourraient être utilisées comme traitement de substitution, et ainsi mieux accompagner les patients accros au cannabis dans leur volonté de diminuer progressivement leur consommation. La dépendance au cannabis est un problème de santé publique, tout comme la qualité douteuse du cannabis vendu sur le marché noir. Il importe donc de trouver de nouvelles solutions pour gérer plus efficacement ce type d'assuétude, protéger le consommateur et les jeunes.» ■

Le Pôle Psychiatrie des Hôpitaux Robert Schuman est né en 2014 de la fusion entre les services de psychiatrie de l'Hôpital Kirchberg et de la ZithaKlinik. Il comprend:

- trois unités de psychiatrie adulte et le Service National de Psychiatrie Juvenile, localisés à l'Hôpital Kirchberg,
- le Service de Détection et d'Intervention Précoce pour troubles psychiques (SDIP) localisé dans le quartier de la Gare, Luxembourg-ville,
- une unité d'Addictologie-Hépatologie, située à la ZithaKlinik, et regroupant 3 secteurs d'activités: les consultations externes, l'hospitalisation de sevrage et la psychiatrie de liaison intra-hospitalière. L'équipe pluridisciplinaire propose une prise en charge globale des personnes présentant des conduites de dépendance à diverses substances psychoactives et/ou une addiction comportementale. L'unité dispose de 28 lits.

Sources:

- Interview du Dr Jean-Marc Cloos, Directeur Médical du Pôle Psychiatrie des Hôpitaux Robert Schuman (HRS).
- J-M Cloos. «Benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques: Mortalité et risques de dépendance. Résultats d'une étude au Grand-Duché de Luxembourg et ses implications.». Thèse de Doctorat en Sciences Médicales, 2016.

Forxiga®	P. P.	Remb. [§]
Forxiga® 10 mg 28 cpr.	44,71 €	100 %
Forxiga® 10 mg 98 cpr.	137,93 €	100 %



GLUCOSE OUT. RESULTS IN.

DON'T WAIT. MOTIVATE

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

Perte de poids soutenue^{1††}

Diminution de la pression artérielle^{1†}



Diminution à 24 semaines par rapport à la valeur initiale



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



Diminution à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

NS.ID.LU.0117-RD01/2019-LE

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 indiqué 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 permettant 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 élevée 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 initié chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment < 45 mL/min (voir rubriques «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi», «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 déplétion volumétrique doivent être pris en compte (voir rubriques «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi» et «Propriétés pharmacocinétiques» du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. **4.3. Contre-indications:** La sensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique «Liste des excipients» du RCP. **4.4. Effets indésirables:** Forxiga est un médicament à haut profil de sécurité. Dans le cadre d'une analyse post-précipitée de 13 études contrôlées versus placebo, 2360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2395 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 et de l'expérience post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SSC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100), très rare (< 1/1000) 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: Forxiga - Très fréquent - Fréquent - Peu fréquent - Rare - Indéterminé. Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent*. Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées^{1,2,3,4}; Infection des voies urinaires^{1,2,5,6}; Infection fongique^{1,2}; Indéterminé: Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier). Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypoglycémie (quand utilisée avec SU ou insuline)^{1,2}; Peu fréquent^{1,2}: Déplétion volumétrique^{2,3,4}; 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^{1,2}: Constipation^{1,2}; Sécheresse buccale^{1,2}. 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*. Douleur. Polyurie^{1,2}; Nicturie^{1,2}. Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent^{1,2}: Prurit vulvo-vaginal^{1,2}; Prurit génital^{1,2}. Classe de systèmes d'organes: Investigations: Fréquent*. Augmentation de l'hématocrite^{2,3}; Diminution de la clairance rénale de la créatinine^{2,3}; Dyslipidémie^{2,3}; Peu fréquent^{1,2}: Elévation de la créatininémie^{2,3}; Elévation de l'urémie^{2,3}; Perte de poids^{1,2}. Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours.⁵ Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations: «La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédefinis: infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo-vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire.» 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, urétrite, infection rénale et prostatite.* La déplétion volumétrique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédefinis suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension.¹ 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.³ 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%. 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%) pour les bras contrôlés (1,4%) respectivement. *Rapportés 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. **Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2% chez 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 (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements mineurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants et 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 glibépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glibépiride (6,0% et 7,9%, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glibépiride (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, au moins un épisode d'hypoglycémie mineur 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. Déplétion volumétrique: Des effets associés à une déplétion volumétrique (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 répandues 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 respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et 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 arrêté le 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 créatinine: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex: diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie 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 1,6% 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 créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine 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 spécifiques était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine et ceux traités par placebo comparativement (1,50% et 1,41% respectivement). Les tumeurs malignes ont été rapportées chez 1,50% des patients recevant la dapagliflozine et chez 1,41% des patients recevant le placebo. Les tumeurs malignes 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 associée 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. Risque de déséquilibre numérique des tumeurs de la vessie et de la prostate: Le risque de déséquilibre numérique des tumeurs de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera amplifié chez les patients atteints de tumeurs malignes animales (voir rubrique «Données de sécurité préclinique» 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: adviseddrugreactions@afmps.be; Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvain - Allee Marconi, 12120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/actualites/medicaments/medicaments.html>; TITL LAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés; EU/112/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/112/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/112/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/112/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/112/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés; EU/112/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/112/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/112/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/112/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/112/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 02/2019. Des informations détaillées sur ce médicament seront disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Références: 1. Bailey CJ et al. Lancet. 2010;375(9733):2223-2232. IMS health data May 2017. 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. § CNS Lu- Liste positive



Un nombril romain

Une carte postale éditée par le Musée de l'Etat au Fischmarkt dans les années 60 représente un torse romain, au nombril inhabituel. L'homme représenté en toge jetée sur l'épaule gauche et agrafée sur l'épaule droite, était porteur d'un nombril sortant, à moins qu'il ne souffrît d'une petite hernie ombilicale...

Dr Henri Kugener

Adam n'en avait pas eu puisque né sans cordon ombilical. Et pourtant: Michel-Ange (1475-1564), dans son «Jugement dernier» de la Chapelle Sixtine, le représenta muni d'un beau nombril – le Pape Jules II aurait refusé de payer l'œuvre à cause de cette bévue. D'un autre côté Jean-Baptiste Santerre (1651-1717), qui eut l'idée de peindre un Adam et Eve sans nombril, provoqua un beau scandale à l'époque. Quoi qu'on fasse, on se plante.

Alors: comment représenter le nombril, si on se décide à ce faire? Lisez les recommandations de Christian Friedrich Prange (1752-1836) dans son «Entwurf einer Akademie der bildenden Künste, Halle 1778»: «§228. Der Nabel ist nachdrücklich vertieft, sonderlich an weiblichen Figuren, an welchen er in einem Bogen oder zuweilen in einem kleinen halben Cirkel gezogen ist, der theils niederwärts theils aufwärts gehet» (p. 93).

Ce qui ne correspond pas aux réalités puisque 10% des nombrils sont «sortants». Mais, avouons que les «rentrants» sont plus esthétiques.

Un trou qui irritait bien nos ancêtres et enflammait leur imagination –
«Jean Binus avait un fils, âgé de huit mois, auquel le nombril sortoit en de-



CPA, Musée de l'Etat, Luxembourg, Collection de l'auteur.

hors à la longueur de quatre doigts, en forme de membre viril, d'où il sortoit des vents par intervalles. (...) Je deliberay d'y faire une ligature. Laquelle ayant serré tous les jours de plus en plus, je ne discontinuay point jusqu'à ce qu'elle fut tombée morte: ainsi ce garçon fut guéri» (Observation XCVII d'Anthoine Benivenius, dans: Observations et histoires chirurgiques tirées des oeuvres latines des plus renommés praticiens de ce temps, Genève 1702 p.395). Benivenius, (Antoine), médecin de Florence, était en réputation en 1495 et mourut en 1525. En 1507 il décrit le premier la lithiase biliaire.
un nombril, duquel sortaient des vents – et pourquoi pas des souris vivantes...

Le nombril sortant

On parle de nombril sortant, si la paroi abdominale est fermée et qu'un petit volcan se dresse dans le creux du nom-

bril. «La bonne nouvelle, si votre enfant en est doté, c'est que les nombrils qui «ressortent» sont considérés comme plus hygiéniques que les nombrils normaux car leur forme non creuse leur permet d'accumuler moins de saletés et de bactéries. En effet, des chercheurs américains ont décidé de mener une enquête afin de découvrir quelles bactéries peuplent ce petit trou au milieu du ventre que l'on oublie (trop) souvent. Et d'après les conclusions de leur étude, notre nombril serait un véritable nid à bactéries. Grand bien fasse donc aux nombrils vallonnés» (Louessard). Vous seriez bien étonné en parcourant le Net, combien de ces «nombrils sortants» sont pris pour des hernies, et combien de médecins sont mis en cause pour avoir mal coupé le cordon à la naissance !

La forme du nombril n'a définitivement rien à faire avec la façon de faire de la sage-femme qui coupa le cordon.

En effet, la démarcation ne se fera pas au niveau de la coupe, mais bien au niveau du joint de la peau et de la partie gélatineuse du cordon ombilical. Or l'empiètement de la peau sur le cordon varie d'une personne à l'autre et semble être dicté par le pur hasard. Ce qui donne des nombrils «rentrants» si l'empiètement était minime et des nombrils «sortants» si l'empiètement était important. Puisque le hasard régit la formation du nombril, deux vrais jumeaux peuvent avoir des nombrils tout à fait distincts.

L'hernie ombilicale

On parle de hernie, si la paroi abdominale n'est pas bien fermée et que l'on peut introduire la pointe du doigt dans une fente entre les deux grands droits. L'hernie ombilicale, la vraie, est connue depuis l'Antiquité – les malades atteints éprouvaient de la répugnance à montrer cette infirmité qui était considérée comme honteuse et dont il était même indécent de prononcer le nom (Védrières, p.675).

CELSE au 1^{er} siècle apr. Chr. ne se montrait que d'une façon très médiocre partisan de l'intervention sanglante et en excluait carrément les adultes et les vieillards. Rien d'étonnant donc de trouver chez lui la première pelote herniaire, pour les hernies inguinales il est vrai «Si l'hernie intestinale s'observe sur un très jeune enfant, il faut, avant d'en venir à l'opération, essayer d'un bandage. A cet effet, on dispose une bande à l'extrémité de laquelle est cousue une pelote remplie de chiffons» (livre VII chapitre XX). Un simple pansement en linge donc, sans ressort, auquel les anciens donnaient le nom de braie (Rainal).

En 1426 Antonio Beccadelli dénicha un exemplaire ancien à Siena, la même année Guarino da Verona découvrit un autre exemplaire du «De Medicina» de CELSE disparu depuis des siècles – 8 livres en tout - les livres

L'hernie ombilicale, la vraie, est connue depuis l'Antiquité – les malades atteints éprouvaient de la répugnance à montrer cette infirmité qui était considérée comme honteuse et dont il était même indécent de prononcer le nom.

VII et VIII traitant de chirurgie. Giovanni Lamola trouvera un exemplaire plus complet et Tommaso Parentucelli, fils de médecin et futur Pape Nicolas V, un autre exemplaire en 1443 dans les archives de l'église Saint-Ambroise de Milan. Ils seront les premiers ouvrages antiques réédités du temps de la Renaissance, en 1478 (Köckerling, Albizzoni) – 5 ans avant HIPPOCRATE et GALIEN, dont les premières éditions latines ne paraîtront qu'en 1483 !

Lisons, ce que CELSE écrit au chapitre XIV du livre VII: «Certains praticiens ont coutume d'étrangler le sac ombilical devenu vide entre deux morceaux de bois qu'ils serrent assez fortement, pour le faire tomber en mortification. D'autres le traversent à la base, avec une aiguille chargée de deux fils; puis ils nouent chaque fil en sens contraire, comme cela se pratique dans l'opération du staphylome; et, par ce moyen, ce qui se trouve au-dessus de la ligature doit mourir. Quelques-uns enfin, avant de lier le sac, font une incision à la partie supérieure, afin de pouvoir, en introduisant le doigt, réduire plus facilement ce qui constituait l'hernie; après quoi ils appliquent la ligature».

MARTIAL à la fin du 1^{er} siècle nous informe, qu'il existait des médecins herniaires, spécialistes de la réduction des hernies. «Hermès est, dit-on, le médecin des hernies» (Martialis, n°56)

GALIEN au 2^{ème} siècle désigna d'épiplophale l'hernie contenant le grand épiploon, ce qui démontre que lui et ses précurseurs avaient ouvert des sacs herniaires pour en inspecter le contenu. ORIBASE, trois siècles plus tard, répéta le pont de vue de Celse. Les instruments requis pour une chirurgie herniaire se retrouvaient parfaitement dans les trousseaux des chirurgiens

de l'époque (Bliquez, Künzl, Milne): pinces, sondes, scalpels, ligatures au fil de lin. Des instruments de pointe fabriqués avec un matériel haut de gamme (Dude, p.86): le fer norique, provenant, comme son nom l'indique, de la province alpestre de Noricum correspondant à l'actuelle Basse et Haute-Autriche, la Styrie, la Carinthie, l'ancien duché de Salzbourg, le Tyrol et la Carniole (Krajina).

Hélas, les conditions, dans lesquelles s'effectuaient les interventions laissaient fort à désirer – anesthésie, hygiène et hémostase n'en étaient qu'à leurs tout débuts. Une désinfection rudimentaire existait depuis les temps d'HIPPOCRATE qui avait appliqué sur les plaies des pièces propres de lin imbibées de vin ou de vinaigre, une technique poursuivie par CELSE qui connut des compresses à l'eau vinaigrée et à l'huile de thym et GALIEN qui lava les plaies avec du vin (Le Guyadec). Une désinfection tout à fait empirique donc mais sans doute efficace pour des germes qui n'en étaient pas encore au stade multirésistant.

Une chirurgie intrapéritonéale existait. Celse cite Mégès, prônant l'extériorisation et la suture de l'intestin, sa réintégration dans l'abdomen après hémostase et résection de l'épiploon sphacélé (Guivarc'h). Le médecin méthodiste Mégès de Sidon (-50 à 10 apr. Chr), un disciple de Themison, pratiquait à Rome - un représentant de la chirurgie dite «alexandrine». En cas de blessure (soldat, gladiateur) Galien était d'avis que la suture du gros-intestin était parfaitement possible, que celle de l'intestin grêle l'était beaucoup moins et celle du jéjunum pas du tout (Méthode thérapeutique livre VI) – en cas de blessure accidentelle il fallait bien rafistoler les intestins abîmés, une situation qui différait fondamentalement d'une intervention planifiée

comme la réduction d'une hernie. Notons au passage une opération intraabdominale plus qu'étonnante: la splénectomie partielle ou entière relatée tant par Aristote que par Pline et Serenus Sammonicus (Fabre pp.255-266) et exécutée dans le seul but d'améliorer les performances des coureurs de fond (Lünsch).

Notre athlète, s'était-il présenté devant un toubib pour avoir un avis médical ? Comment le nommait-il ? L'appellation «chirurgus» pour désigner le spécialiste du bistouri fut employé une première fois sous l'empereur Tibère à propos du médecin helléniste Ptolemaios. Le terme grec «cheirurgos» est plus jeune encore et n'apparut qu'au 2^{ème} siècle apr. Chr. (Leven, p.194). Paul d'Egine au 7^{ème} siècle ouvrait l'hernie pour la réduire et suturer le sac - les Arabes du moyen âge Avicenne, Abulcasis et Haliabbas de le suivre (Bouchère, p.10).

A côté de cette approche rationnelle la médecine antique tendait vers la magie: dans la Grèce antique on recommandait d'asperger une hernie ombilicale chez le nourrisson avec la cendre des os d'un porc (Pouvreau, p.8). Les Romains préféraient se servir d'un lézard vivant:

«ramex infantium lacertae uiridis admotae dormientibus morsu. Postea harundini inligatam suspendunt in fumo, traduntque pariter cum expirante ea sanari infantem» (Pline L'Ancien, Historia Naturalis, XXX, 135) - (on guérit) la hernie des enfants en les faisant mordre pendant leur sommeil par un lézard vert. Ensuite, on attache l'animal à un roseau et on le suspend à la fumée, et l'on prétend que, lorsque celui-ci expire, l'enfant est guéri (Thomas Galoppin, Animaux et pouvoir rituel dans les pratiques magiques du monde romain, Ecole Pratique des Hautes Etudes, 21 nov. 2015).

Ne nous moquons pas trop de la magie des anciens, nos grands-parents



Scalpel romain, provenant des îles Britanniques, Collection de l'auteur.

n'en différaient point.

«Ein Kind mit Nabelbruch führe man rückwärts mit nach Süden gerichtetem Gesicht um einen vorher «magnetisierten» jungen, kräftigen Eichbaum, an welchem gerade frische Blätter hervorsprießen und lehne es mit dem Rücken stillschweigend zu der Südseite des Baumes» (Monatsblatt der Gesellschaft für Heimatkunde der Provinz Brandenburg zu Berlin, Berlin 1900) – un enfant adossé à un jeune chêne, le visage tourné vers le sud...

Epilogue

De nos jours un beau nombril de femme est considéré sexy, surtout s'il est petit et muni d'un petit capuchon

qui surplombe un creux en «amande longitudinale». Chez les hommes le nombril du type «fente transversale» trahit le type sportif.

Les gens sont de plus en plus préoccupés par l'aspect esthétique de leur nombril. Darren Smith, un chirurgien plasticien qui exerce à New-York, a observé une augmentation considérable de la demande concernant l'ombilicoplastie telle qu'on appelle officiellement la chirurgie esthétique du nombril (Céline). Les requêtes peuvent être variées: rendre plus discret un nombril qui «ressort», rétrécir un nombril qui aurait été élargi par une grossesse ou le port d'un piercing, ou encore «recentrer» un nombril disgracieux après une perte de poids conséquente. Plus petit, plus rentré, plus centré. ■

Littérature:

- Arbizioni Guido, Dizionario Biografico degli Italiani - Volume 63 (2004), Lamola Giovanni.
- Bliquez, Lawrence J., The Tools of Asclepius: Surgical Instruments in Greek and Roman Times. Leiden: Brill, 2015.
- Bouchère, C., Contribution à l'étude de la cure radicale des hernies ombilicales, Montpellier 1895.
- Céline, Refaire son nombril grâce à l'ombilicoplastie, dans: Copines-mamans-et-femmes, Overblog 28 février 2018.
- Dude, Leonardo, Extraktionszangen der römischen Kaiserzeit, Dissertationsarbeit, Frankfurt a.M., 2006.
- Fabre, André-Julien, La chirurgie splénique de l'Antiquité, dans: Histoire des sciences médicales tome XXXVI N°3 2002.
- Guivarc'h, Marcel, Histoire des sutures intestinales, Histoire Des Sciences Médicales, tome XXXV N°1 - 2001 p.71-84.
- F. Köckerling, D. Köckerling, C. Lomas, Cornelius Celsus - ancient encyclopedist, surgeon-scientist, or master of surgery? dans: Langenbecks Arch Surg. 2013 Apr; 398(4): 609-616.
- Ernst Künzl, Medizinische Instrumente aus Sepulkralfunden, Köln, Rheinland Verlag, 1983.
- Le Guyadec, Thierry, Histoire du pansement, dans: Marc Revol et J.-Marie Servant, La cicatrisation. <http://www.cicatrisation.info/presentation.html>
- Leven, Karl Heinz, Antike Medizin, ein Lexikon, Verlag C.H. Beck 2005.
- Louessard, Dorothee, Pourquoi certains enfants ont le nombril qui ressort, dans: Terrafemina 26 juin 2017.
- Lünsch, Heinz, Doping im Sport, Erlangen 1991.
- Martialis, Marcus Valerius, Epigrammes de M. Val. Martial, latines et françaises: Nouvelle traduction, Paphos, Paris 1809.
- Milne, John Stewart, Surgical Instruments in Greek and Roman Times, Oxford, 1907.
- Pouvreau, Marie-Laure, De La Phénicie Au Liban, Histoire De La Médecine et Utilisation des plantes, Université de Nantes, Faculté de Pharmacie, 2010 N°52.
- Rainal, Léon et Jules, Le bandage herniaire, autrefois, aujourd'hui, Paris 1899.
- Védrières, Jean-Alix, Traité de médecine de A.C. Celse, Paris 1876.



INDÉPENDANTS, PROFESSIONS LIBÉRALES

L'HEURE DU CHANGEMENT POUR VOS PENSIONS

**PENSION PLAN FOR
PROFESSIONALS**

Nouveau : La solution retraite
qui vous convient. Avec avantages fiscaux.

baloise.lu/rcpi

 **Baloise**
Assurances



Laissez-vous tenter et embarquez à bord du MSC Bellissima

Le MSC Bellissima possède des caractéristiques extraordinaires pour vous offrir la meilleure expérience en mer qui soit. À bord, profitez des options de restauration remarquables et authentiques, des divertissements fantastiques dans des espaces panoramiques, un lounge innovant avec une vue sur l'océan à l'arrière du navire, une promenade intérieure sur deux niveaux avec un plafond constellé de LED sur 480m² et un parc d'attractions spectaculaire, connecté au parc aquatique extérieur.

Voyages Flammang a spécialement prévu un vol partant de Luxembourg afin d'emmener les passagers à Marseille. Le but étant de mettre tout en oeuvre pour qu'ils soient pris en charge de la façon la plus confortable possible. Notez que cette prestation est incluse dans le tarif de la croisière.

À bord du MSC BELLISSIMA

Ce navire possède des caractéristiques extraordinaires afin d'offrir une expérience inoubliable. Vous serez les premiers à fouler le sol de ce bateau tout beau, tout neuf issu des dernières technologies.

La galerie Bellissima

Cette promenade intérieure de 96 mètres de long propose une multitude de boutiques, de restaurants et de petits coins tranquilles pour se relaxer. Le soir, cette promenade est animée de musique, de soirées et de divertissements.

Le plus long dôme à LED en mer

Le plafond de la promenade intérieure est constellé de lumières LED sur 480 m², diffusant de la magie visuelle sans interruption: un ciel virtuel capable de recréer des panoramas, des événements, des levers et couchers de soleil et de contempler les étoiles à la nuit tombée.

Piscine Atmosphère

Le MSC Bellissima s'impose comme l'un des navires offrant le plus de place au bord de la piscine. La piscine principale est d'autant plus merveilleuse la nuit grâce à un bel éclairage, un écran géant et un design élégant.

Piscine Horizon

La piscine Horizon offre encore plus d'espace sur le pont durant la journée pour les amateurs de soleil. Le soir, cet espace se transforme en une belle piste de danse et de divertissement.

Ce n'est pas tout !

Profitez du Polar Aquapark, du Studio TV & Bar, du Club Attic, du Sportplex, des simulateurs de F1, de deux vraies pistes de bowling et du casino. Les enfants profiteront du Baby Club (1-3 ans), du Mini Club et Juniors Club (3-11 ans), des Clubs Jeunes (12-14 ans) et Ados (15-17 ans).

Le MSC Yacht Club

C'est un espace raffiné et exclusif. Découvrez un navire dans le navire ! Un endroit où vous pouvez savourer l'exclusivité et l'intimité d'un monde de privilèges. Cet endroit est «le sum-

Joyeux Anniversaire

70 ans

Cela fait 70 ans que **Voyages Flammang** oeuvre dans le domaine du tourisme. Durant toutes ces années l'entité n'a fait que progresser et évoluer avec son temps et c'est évidemment le secret de sa longévité. Cette croisière a été spécialement conçue pour célébrer l'événement.

onglerie, le MSC Aurea Spa prendra soin de vous.

Le MSC Gym by Technogym®

Les adeptes de sport ne seront pas en reste avec des équipements de cardio-training et de musculation dernière génération. La salle de sport du MSC Bellissima offre une large gamme de cours de fitness et de programmes d'entraînement innovants.

Votre hébergement

Un large choix d'hébergements élégants s'offre à vous, incluant des options familiales, des suites en duplex avec bain à remous privé, et le plus grand nombre de cabines avec balcon vue mer parmi les navires de croisière. Selon vos envies, vous avez le choix entre des suites «Royale», «Deluxe», «Intérieure», «Duplex», «avec balcon d'angle», «Cabines familiales», «Vue mer»...

mum du luxe en mer», avec une atmosphère de club privé où vous pouvez également profiter des myriades de possibilités de loisirs et de divertissements qu'offre le reste du navire.

Le MSC Aurea Spa

Le MSC Aurea Spa est un spa balnéaire luxueux proposant des soins de relaxation exclusifs. Avec son espace thermal, son salon de beauté et son

Délicieux restaurants et bars exclusifs

Un choix de 12 lieux de restauration servent des spécialités méditerranéennes et internationales de première classe dans un cadre élégant. Les menus changent tous les jours et des plats exquis ont été élaborés par le Chef espagnol Ramón Freixa (Holà! Tapas Bar) et le Chef allemand de renommée internationale Harald Wohlfahrt.

Découvrez l'Atelier Bistrot dans lequel vous pourrez déguster des repas de haute qualité tels que fromages, viandes, escargots et foie gras. Ou choisir quelque chose de plus consistant comme une côte de boeuf, frites et une sauce au bleu, suivis d'un dessert français traditionnel.

Un partenariat exclusif avec le Cirque du Soleil

Avec deux représentations par soir, six soirs par semaine, le Cirque du Soleil offre aux passagers l'opportunité unique d'assister à deux créations originales du leader mondial en divertissement artistique et profiter d'une savoureuse expérience culinaire dans un espace résolument glamour. Le Carousel Lounge est un bijou technologique dédié au spectacle et à la restauration, créé sur-mesure pour le



Quand ?
8 jours du 05.10.
au 12.10.19
Tarifs: Croisière à
partir de 1495€



VOS CADEAUX

- Le vol aller-retour Luxembourg-Marseille.
- Le spectacle du Cirque du soleil at sea offert: en effet, Voyages Flammang a prévu d'offrir aux vacanciers une représentation du Cirque du Soleil avec un cocktail pour agrémenter ce moment. Rappelons que le Cirque du Soleil offre aux passagers du MSC Bellissima l'opportunité unique d'assister à deux créations originales du leader mondial en divertissement artistique. De jolis souvenirs resteront ancrés dans vos mémoires.
- L'excursion à Santa Margherita au moment d'arriver à Gênes.

Cirque du Soleil. Cet espace s'étend sur plus de 1000m² et peut accueillir jusqu'à 450 personnes dont 120 places à table pour l'expérience dîner-spectacle.

Itinéraire

Samedi 05.10.19	Service de ramassage depuis votre domicile et vol de Luxembourg à Marseille. Transfert au port et embarquement sur le MSC BELLISSIMA. Marseille (France)	-	18.00
Dimanche 06.10.19	Gênes (Italie)	08.00	17.00
Lundi 07.10.19	Naples (Italie)	11.00	19.30
Mardi 08.10.19	Messine/Sicile (Italie)	08.00	18.00
Mercredi 09.10.19	La Valette (Malte)	08.00	18.00
Jeudi 10.10.19	En mer	-	-
Vendredi 11.10.19	Barcelone (Espagne)	07.00	18.00
Samedi 12.10.19	Marseille Débarquement après le petit-déjeuner et transfert à l'aéroport. Vol de retour à Luxembourg et transfert au lieu de résidence.	08.00	-

Visites prévues durant les escales

Dimanche, 06.10.19

Gênes: excursion à Santa Margherita offerte

Voyages Flammang organise pour ses clients cette excursion à Santa Margherita. Joli cadeau qui est une occasion unique de découvrir à leur guise cet ancien village de pêcheurs devenu une charmante station balnéaire. Le front de mer est la principale attraction avec sa plage mais il faut voir le port animé et la pittoresque promenade bordée de palmiers et de maisons fort colorées. L'excursion vous permettra de visiter quelques monuments historiques intéressants (notamment le Château Paraggi).

Lundi, 07.10.19 Naples

Naples est, d'après l'UNESCO, l'une des plus anciennes villes d'Europe avec la plus grande concentration de monuments historiques au monde. La vieille ville de Naples, le centre historique, s'articule autour des rues principales de la Via dei Tribunali et de la Via San Biagio dei Librai (cette der-



nière étant également connue sous le nom de «Spaccanapoli» car elle coupe littéralement Naples en deux), qui suivent toujours le tracé des anciennes routes romaines. Il s'agit de la partie la plus animée et la plus grouillante de Naples, une casbah à ciel ouvert criant son humanité, dont l'énergie pétillante compense le manque de grâce.

Mardi, 08.10.19 Messine/Sicile

Durant une excursion à terre, vous pouvez découvrir le monument le plus important de Messine, le Duomo, qui est le symbole d'une ville ayant réussi à renaître de ses cendres après le dernier désastre comme le phénix arabe. C'est la reconstruction d'une cathédrale préexistante du XII^{ème} siècle voulue par Roger II qui fait partie d'une série de remarquables églises normandes de Sicile, dont celles ma-



gnifiques de Palerme et de Cefalù. Messine est une ville de contes, elle est à la fois charmante et pleine de mystères.

Mercredi, 09.10.19 La Valette

Depuis votre bateau MSC, sans être encore débarqués, vous pouvez admirer ce port construit dans la seconde moitié du XVI^{ème} siècle par le Français Jean de la Valette et modelé par l'ordre religieux et militaire de Saint-Jean de Jérusalem. Plus de 300 monuments présents, dans un peu plus d'un demi-kilomètre carré, font de cette place l'une des plus importantes quant à la densité de sites historiques à visiter durant une croisière, sans oublier les autres attractions comme ses plages, ses bars au bord de la mer et ses res-

taurants. Se promener dans cette cité fortifiée et arpenter ses ruelles pavées est un vrai bonheur.

Vendredi, 11.10.19 Barcelone

Une excursion au centre-ville de Barcelone vous entraînera à la découverte de ses musées de renommée mondiale et de ses restaurants, bars, galeries et boutiques de mode et du design. De plus, la remarquable église d'Antoni Gaudí, la Sagrada Família et les Ramblas, le boulevard le plus célèbre au monde, font partie des principales attractions. Barcelone est considérée comme l'une des destinations touristiques les plus importantes d'Europe car on y trouve le soleil, de magnifiques paysages, une culture forte et de jolies plages: ce cocktail est parfait. ■

Informations importantes

- Le MSC BELLISSIMA fait partie de la compagnie maritime MSC Croisiers, c'est un nouveau navire qui date de 2019, tout confort, prestations de luxe: on y dénombre 2250 cabines et 1500 membres d'équipage.
- Monnaie à bord: euro.
- Langues à bord: anglais, italien, français et allemand.
- Un passeport ou une carte d'identité en cours de validité est requis.



VOYAGES FLAMMANG

Plus d'informations dans nos agences de voyages

Tél.: 27 35 15 1 • info@flammang.lu   • flammang.lu



Neptun cruises
Luxembourg



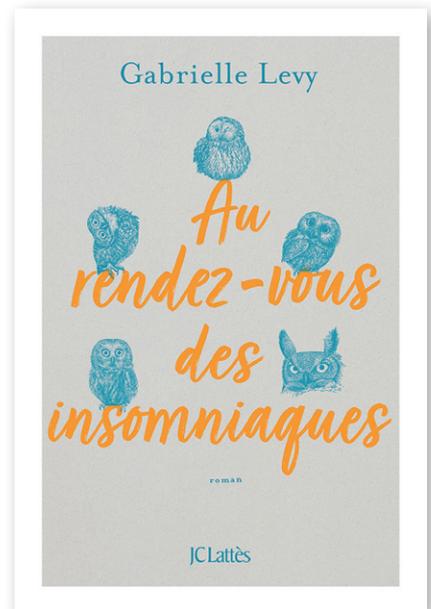
MADE IN
LUXEMBOURG

Au rendez-vous des insomniaques

Gabrielle Levy est née à Bruxelles en 1978. Insomniaque confirmée, elle vit aujourd'hui entre Paris et la campagne. Au rendez-vous des insomniaques est son premier roman.

Il sont cinq. Cinq pour qui les nuits ne sont qu'une longue attente. Claire, qui a peur de l'immensité et du silence de la campagne où elle vit, et qui désespère au côté d'un mari qui ronfle et d'un petit garçon qui n'est pas le sien. Jacques, psychiatre en fin de carrière, dont la solitude, le soir, n'est rompue que par des coups de téléphone anonymes et qui peu à peu se met à détruire méthodiquement son luxueux appartement. Michèle, douce retraitée, qu'un lourd secret pousse à sortir du lit pour aller s'affairer à l'église. La jeune Léna au style gothique, qui ne sait bra-

ver l'aube qu'en allant donner un coup de main au café du coin. Hervé, comptable timide et anxieux, qui guette ses mails professionnels dans l'obscurité. Tous ont en partage ces insomnies chroniques qui les excluent chaque jour un peu plus du monde des actifs. Régulièrement, ils se retrouvent aux réunions animées par Marie-Hélène, une spécialiste du sommeil pleine de bonne volonté. Au gré des séances, la parole se délie, des liens se nouent, des confessions et des rencontres se font... Cette thérapie les aidera-t-elle enfin à dormir ? ■



Le secret de Chimneys

Agatha Christie est la reine incontestée du roman policier classique. Sa renommée est mondiale, elle est à la tête d'une prodigieuse production littéraire et reste aujourd'hui l'un des auteurs les plus lus à travers le monde.



Tout avait commencé de la façon la plus classique qui soit: un prince déchu cherchant à récupérer son trône sollicite l'appui discret des Britanniques. En échange de quoi, les compagnies anglaises se verraient concéder l'exploitation des pétroles du petit État. Bref, une banale manœuvre politico-financière, élaborée dans le cadre somptueux d'une des plus anciennes demeures seigneuriales d'Angleterre: Chimneys. Pourtant, l'affaire se corse lorsqu'on se rend compte que des individus équivoques se sont glissés parmi le beau linge qui prépare sa révolution de palais et lorsqu'un ancien ministre du prince meurt en laissant derrière lui des mémoires bourrés de révélations explosives sur la famille royale. Tous, les services secrets anglais comme les opposants au prince, cherchent à mettre la main sur ce manuscrit.

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

- > des exemplaires du livre *Au rendez-vous des insomniaques*, de Gabrielle Levy.
- > des exemplaires du livre *Le secret de Chimneys*, d'Agatha Christie.

Merci aux éditions JC Lattes et aux Editions Le Masque.

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu (Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

C'est dans le cadre somptueux du manoir de Chimneys, une vieille demeure seigneuriale, que vont se retrouver les protagonistes de cette sombre affaire. Un manoir où les cadavres vont rapidement faire désordre... ■



Salon

Salon International d'art contemporain

art3f bouge les lignes des traditionnels salons marchands d'art contemporain, en redonnant à ces événements culturels un côté humain et chaleureux : un bar proposant de la restauration de qualité et une belle sélection de vins, une ambiance jazz, une zone happening réservée à la créativité des enfants, autant de raisons de partir à la découverte de l'art en famille.

Sans code, sans préjugé et décomplexé, art3f est un savant mélange entre l'art coup de coeur, l'art abordable et la plus belle représentation artistique du moment.

Du 26 au 28 avril à Luxexpo The Box Kirchberg.
Vendredi 16h-23h - Samedi 10h-19h
Dimanche 10h-19h.
www.art3f.com

Concert

BLACKstreet

BLACKstreet est l'un des plus célèbres groupes R&B américains de tous les temps avec leurs hits «Booty Call» ou «Before I let you go». Mais c'est véritablement leur collaboration avec Dr Dre et le titre «No Diggity» qui les propulse dans le star system. Au cours de leur carrière, ils ont collaboré avec Jay Z, Janet Jackson et même Michael Jackson. Le groupe s'est reformé dans les années 2014 avec Chauncy Black, Levi Little, Mark Middleton et Eric Williams et revient sur le devant de la scène. Venez à ce rendez-vous immanquable avec les icônes de l'histoire du R&B américain !



Vendredi 29 mars 2019 à 22h au Chapito, 39 €. **Ouverture des portes: 20h30 Warm-Up Party Avec DJ.** *(Accès exclusivement réservé aux personnes majeures munies d'une pièce d'identité).*

Festival

Festival International Art'Lënster

C'est une exposition d'envergure internationale qui vaut le déplacement. En effet, ce sont plus de 150 artistes et groupement d'artistes oeuvrant dans le domaine des Beaux Arts, Art artisanal et Art textile qui se feront le plaisir de présenter leurs oeuvres et créations récentes. Peintures, sculptures en bois, pierre, métal, art en verre, céramique, ferronnerie d'art, bijoux, photographie



seront de la partie. Des parkings étant disponibles sur tous les sites, les différents sites seront reliés toutes les 20 minutes par des navettes. Une ambiance culturelle agréable, une animation musicale, catering et buvettes assurés sur tous les sites.

Les 6-7 avril à Junglinster.
Entrée gratuite.
Samedi 6 de 11h à 19h
Dimanche 7 de 11 à 19h.
www.artlenster.lu

Foire

Foire aux vins à Grevenmacher

Cette foire va fêter cette année sa 99^{ème} édition. Un événement attendu chaque année avec impatience par les habitués. Ce sont les crus de l'année 2018 qui seront présentés par une trentaine de vigneron. Les visiteurs pourront tester 350 vins et crémants: on peut dire que chacun trouvera le breuvage qui émoussera ses papilles !



Vendredi 26 avril 2019
Place du Marché aux Bestiaux à Grevenmacher.
www.grevenmacher.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



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

Mardi 23 avril

Entspannungsgrupp (Lu).

Lundi 24 juin

Entspannungsgrupp (Lu).

Ateliers de relaxation, de stabilisation émotionnelle

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

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



Exposition de Gilliane Warzee

24 février au 7 avril 2019

Lieu: Espace Artime, Hôpital Kirchberg, 1^{er} étage, aile nord au-dessus de l'accueil principal

Les animations de groupe 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 le Dr Rancier et les infirmières de la Clinique du diabète



In der Schwangerschaft

«Dancing For Birth™»

In Itzig ab April

Ein Kurs mit Babys

«BabySteps» für Eltern mit ihren Babys zwischen (2 und 12 Monaten)

In Itzig ab April

Pour les parents

«Ateliers de communication bienveillante» (parents d'enfants de 0-6 ans)

A Belvaux à p. de mai

Prévoyez.

Pour plus de confort.



RÉGIME COMPLÉMENTAIRE DE PENSION

Depuis le 1^{er} janvier 2019, le Régime Complémentaire de Pension réservé aux salariés est étendu aux indépendants et professions libérales.

Avec **horizont pro** de Foyer, vous préparez votre retraite sereinement tout en profitant de déductions fiscales.

Rendez-vous sur independant.foyer.lu ou chez **votre agent Foyer**.



Einfach fir
lech do

Foyer.lu

MARS 2019

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 - www.salonletzbehealthy.lu



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
Orateurs: 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

**Vendredi 26/04 de 11h30 au samedi 27/04 à 15h
1ST LUXEMBOURG COURSE ON REHABILITATION
AFTER TOTAL LARYNGECTOMY**

Lieu: Auditorium CHL Centre, 4 rue Nicolas Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu

**Samedi 27/04
SWEET HEART**

Lieu: Château de Bourglinster
Thème: Les nouveaux antidiabétiques oraux en cardiologie
Orateurs: Dr C. Banu, Dr F. Dadoun, Dr CL Schmit
Info: www.slcardio.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
Orateurs: Dr A. Braun, une diététicienne, un kinésithérapeute et les infirmières de la Clinique du Diabète
Info: www.hopitauxschuman.lu

**Samedi 11/05 de 8h30 à 12h45
JOURNÉE NATIONALE DU DIABÈTE**

Lieu: Mondorf-les-Bains
Thème: Prise en charge du diabète: prévenir, traiter et guérir à tout âge
Inscription et info: tania.zamboni@lih.lu - www.lih.lu



**Samedi 11/05 à 14h au mardi 14/05 à 9h
EUROPEAN DIABETES
EPIDEMIOLOGY GROUP (EDEG) 2019**

Lieu: Mondorf-les-Bains
Organisateur: Luxembourg Institute of Health

**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

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

Mercredi 19/06 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: Pr M. McNamee
Info: www.chl.lu

SEPTEMBRE 2019

Lundi 30/09 à 14h au jeudi 3/10 à 9h
THE 18TH MEETING OF THE SOCIETY
FOR NATURAL IMMUNITY

Organisé par le Luxembourg Institute of Health - www.lih.lu

OCTOBRE 2019

Mercredi 02/10 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 D. Dörr - Info: www.chl.lu

NOVEMBRE 2019

Mercredi 06/11 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 Ph. Tscholl - Info: www.chl.lu

N°111 - MARS 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
ssauner@dsb.lu

Photographe Semper
 Michel Brumat

Ont collaboré à ce numéro
 Dr H. Kugener, 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

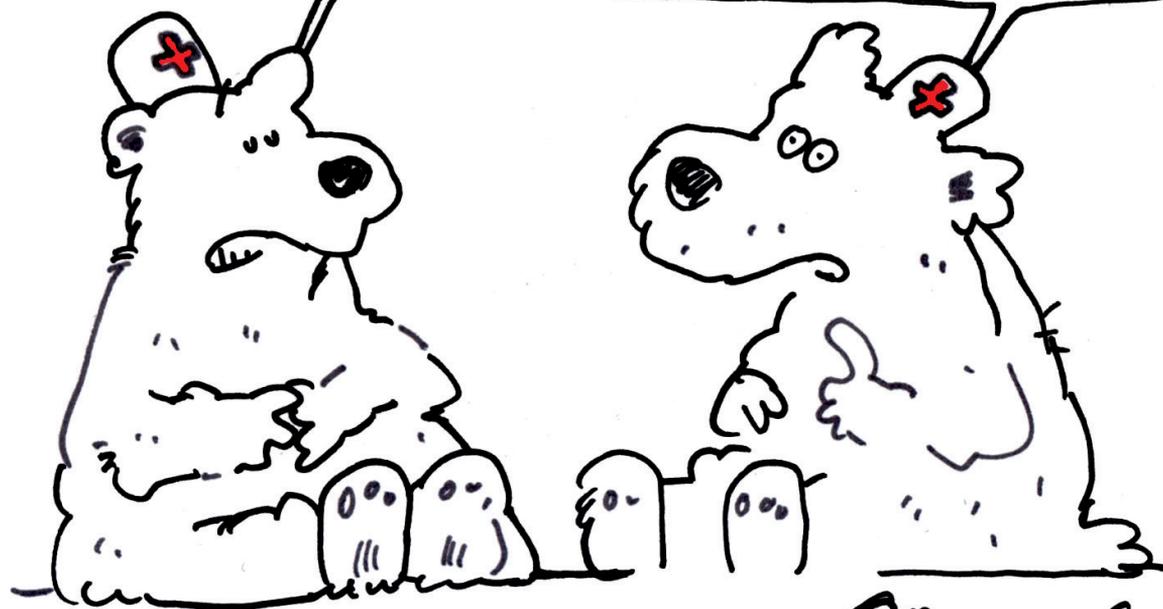
Roseline Lhote
 Tél. +352 691 22 99 22
rlhote@dsb.lu

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

MÉLANOME MALIN

ET TU FAIS QUOI TOI
POUR LA PRÉVENTION
DU MÉLANOME?

MAMERLAYEN... LASCAUX...
CHAUDET... LES GROTTES,
IL YA QUE ÇA DE VRAI!



Samuel

Packaging	Ex-factory price (excl. VAT)
10mg x 14 tabs	93,24 €
50mg x 7 tabs	233,10 €
100mg x 7 tabs	466,20 €
100mg x 14 tabs	932,40 €
100mg x 112 tabs	5.967,34 €

CONFRONT R/R CLL WITH A NEW COMBINATION REGIMEN

VENCLYXTO[®] + **rituximab** provides superior PFS to bendamustine + rituximab with a **24-month FIXED TREATMENT DURATION**^{*1}



NEW

84% risk reduction of progression or death with **VEN+R** vs BR^{†1}

- HR=0.16 (95% CI, 0.12 – 0.23); P-value <0.0001
- median follow-up: 36 months

Expanded indication in R/R CLL:

VENCLYXTO[®] in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.[‡]

For additional information, please refer to the SmPC.¹

BR: Bendamustine, Rituximab; **CI:** Confidence Interval; **CLL:** Chronic Lymphocytic Leukemia; **HR:** Hazard Ratio; **mPFS:** median progression-free survival; **R/R:** Relapsed/Refractory; **SmPC:** Summary of Product Characteristics.

^{*} After 5-week dose titration schedule

[†] Investigator assessment of n=194 patients (VEN+R) or n=195 patients (BR).

[‡] Venclxyto[®] monotherapy is indicated for the treatment of CLL in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor, or in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor.¹

1. Venclxyto[®] SmPC, December 2018.

AbbVie sa/nv – BE-VNCCLL-190007 (v1.0) – Feb 19

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 section 4.8 for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Venclxyto 10 mg / 50 mg / 100 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Venclxyto 10 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 10 mg of venetoclax. Venclxyto 50 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 50 mg of venetoclax. Venclxyto 100 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 100 mg of venetoclax. For the full list of excipients, see section 6.1. **PHARMACEUTICAL FORM:** Film-coated tablet (tablet). Venclxyto 10 mg film-coated tablet: Pale yellow, round biconvex shaped tablet 6 mm diameter debossed with V on one side and 10 on the other. Venclxyto 50 mg film-coated tablet: Beige, oblong biconvex shaped tablet 14 mm long, 8 mm wide debossed with V on one side and 50 on the other. Venclxyto 100 mg film-coated tablet: Pale yellow, oblong biconvex shaped tablet 17.2 mm long, 9.5 mm wide debossed with V on one side and 100 on the other. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Venclxyto in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy. Venclxyto monotherapy is indicated for the treatment of CLL: in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor, or in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor. **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Treatment with venetoclax should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. **Posology: Dose-titration schedule:** The starting dose is 20 mg of venetoclax once daily for 7 days. The dose must be gradually increased over a period of 5 weeks up to the daily dose of 400 mg as shown in Table 1: Dose increase schedule

Week	Venetoclax daily dose
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

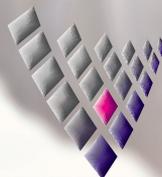
The 5-week dose-titration schedule is designed to gradually reduce tumour burden (debulk) and decrease the risk of tumour lysis syndrome. **Post-titration dose for venetoclax in combination with rituximab:** The recommended dose of venetoclax in combination with rituximab is 400 mg once daily (see section 5.1 for details of the combination regimen). Rituximab should be administered after the patient has completed the dose-titration schedule and has received the recommended daily dose of 400 mg venetoclax for 7 days. Venetoclax should be taken for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab (see section 5.1). **Post-titration dose for venetoclax monotherapy:** The recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily. Treatment should be continued until disease progression or no longer tolerated by the patient. **Prevention of tumour lysis syndrome (TLS):** Venetoclax can cause rapid reduction in tumour, and thus poses a risk for TLS in the initial 5-week dose-titration phase. Changes in electrolytes consistent with TLS that require prompt management can occur as early as 6 to 8 hours following the first dose of venetoclax and at each dose increase. The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, including comorbidities. Patients with high tumour burden (e.g., any lymph node with a diameter ≥ 5 cm or high absolute lymphocyte count [ALC $\geq 25 \times 10^9/l$]) are at greater risk of TLS when initiating venetoclax. Reduced renal function (creatinine clearance [CrCl] < 80 ml/min) further increases the risk. The risk may decrease as tumour burden decreases with venetoclax treatment (see section 4.4). Prior to initiating venetoclax, tumour burden assessment, including radiographic evaluation (e.g., CT scan), must be performed for all patients. Blood chemistry (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine) should be assessed and pre-existing abnormalities corrected. The prophylaxis measures listed below should be followed. More intensive measures should be employed as overall risk increases. **Hydration:** Patients should be adequately hydrated during the dose-titration phase to reduce the risk of TLS. Patients should be instructed to drink plenty of water daily starting 2 days before and throughout the dose-titration phase. Patients should be particularly instructed to drink 1.5 to 2.0 L of water daily, 2 days prior to and the days of dosing at initiation and each subsequent dose increase. Intravenous fluids should be administered as indicated based on overall risk of TLS or for those who cannot maintain an adequate level of oral hydration. **Anti-hyperuricaemic agents:** Anti-hyperuricaemic agents should be administered 2 to 3 days prior to starting treatment with venetoclax in patients with high uric acid levels or at risk of TLS and may be continued through the titration phase. **Laboratory assessments:** Pre-dose: For all patients, blood chemistry should be assessed prior to the initial dose to evaluate kidney function and correct pre-existing abnormalities. Blood chemistry should be reassessed prior to each subsequent dose increase during the titration phase. Post-dose: For patients at risk of TLS, blood chemistry should be monitored at 6 to 8 hours and at 24 hours after the first dose of venetoclax. Electrolyte abnormalities should be corrected promptly. The next venetoclax dose should not be administered until the 24-hour blood chemistry results have been evaluated. The same monitoring schedule should be followed at the start of the 50 mg dose and then for patients who continue to be at risk, at subsequent dose increases. **Hospitalisation:** Based on the physician assessment, some patients, especially those at greater risk of TLS, may require hospitalisation on the day of the first dose of venetoclax for more intensive prophylaxis and monitoring during the first 24 hours (see section 4.8). Hospitalisation should be considered for subsequent dose increases based on reassessment of risk. **Dose modifications for tumour lysis syndrome:** If a patient experiences blood chemistry changes suggestive of TLS, the following day's venetoclax dose should be withheld. If resolved within 24 to 48 hours of last dose, treatment with venetoclax can be resumed at the same dose. For events of clinical TLS or blood chemistry changes requiring more than 48 hours to resolve, treatment should be resumed at a reduced dose (see Table 2). When resuming treatment after interruption due to TLS, the instructions for prevention of TLS should be followed (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). **Dose modifications for other toxicities:** Treatment with Venclxyto should be withheld for any grade 3 or 4 non-haematological toxicities, grade 3 or 4 neutropenia with infection or fever, or grade 4 haematological toxicities, except lymphopenia. Once the toxicity has resolved to grade 1 or baseline level (recovery), therapy with venetoclax may be restarted at the same dose. If the toxicity recurs, and for any subsequent occurrences, the dose reduction guidelines in Table 2 should be followed when resuming treatment with venetoclax following resolution. A larger dose reduction may occur at the discretion of the physician. For patients who require dose reductions to less than 100 mg for more than 2 weeks, discontinuation of venetoclax should be considered. Table 2: Dose modification for TLS and other toxicities

Dose at interruption (mg)	Restart dose (mg ²)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

²The modified dose should be continued for 1 week before increasing the dose.

For patients who have had a dosing interruption lasting more than 1 week during the first 5 weeks of dose titration or more than 2 weeks after completing the dose-titration phase, TLS risk should be reassessed to determine if restarting at a reduced dose is necessary (e.g., all or some levels of the dose titration; see Table 2). **Dose modifications for use with CYP3A inhibitors:** Concomitant use of venetoclax with strong or moderate CYP3A inhibitors increases venetoclax exposure and may increase the risk for TLS at initiation and during the dose-titration phase and for other toxicities (see section 4.5). **Initiation and titration phase:** Concomitant use of venetoclax with strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase is contraindicated (see sections 4.3, 4.4, and 4.5). Concomitant use of venetoclax with moderate CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase should be avoided. Alternative treatments should be considered. If a moderate CYP3A inhibitor must be used, the initiation and titration doses of venetoclax should be reduced by at least 50%. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities (see sections 4.4 and 4.5). **After completion of titration phase:** For patients who are on a steady daily dose of Venclxyto, the venetoclax dose should be reduced by 50% when used concomitantly with moderate CYP3A inhibitors and by 75% when used concomitantly with strong CYP3A inhibitors. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities and the

dose may need to be further adjusted. The venetoclax dose that was used prior to initiating the CYP3A inhibitor should be resumed 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor (see sections 4.4 and 4.5). **Missed dose:** If a patient misses a dose of venetoclax within 8 hours of the time it is usually taken, the patient should take the missed dose as soon as possible on the same day. If a patient misses a dose by more than 8 hours, the patient should not take the missed dose and should resume the usual dosing schedule the following day. If a patient vomits following dosing, no additional dose should be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time the following day. **Special populations: Elderly:** No specific dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥ 65 years) (see section 5.1). **Renal impairment:** No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (CrCl ≥ 30 ml/min and < 90 ml/min) (see section 5.2). Patients with reduced renal function (CrCl < 80 ml/min) may require more intensive prophylaxis and monitoring to reduce the risk of TLS at initiation and during the dose-titration phase (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). Safety in patients with severe renal impairment (CrCl < 30 ml/min) or on dialysis has not been established, and a recommended dose for these patients has not been determined. Venetoclax should be administered to patients with severe renal impairment only if the benefit outweighs the risk and patients should be monitored closely for signs of toxicity due to increased risk of TLS (see section 4.4). **Hepatic impairment:** No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with moderate hepatic impairment should be monitored more closely for signs of toxicity at initiation and during the dose-titration phase (see section 4.8). Safety in patients with severe hepatic impairment has not been established. It is not recommended to administer venetoclax to patients with severe hepatic impairment. **Paediatric population:** The safety and efficacy of venetoclax in children aged less than 18 years have not been established. No data are available. Method of administration: Venclxyto film-coated tablets are for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablets whole with water at approximately the same time each day. The tablets should be taken with a meal in order to avoid a risk for lack of efficacy (see section 5.2). The tablets should not be chewed, crushed, or broken before swallowing. During the dose-titration phase, venetoclax should be taken in the morning to facilitate laboratory monitoring. Grapefruit products, Seville oranges, and starfruit (carambola) should be avoided during treatment with venetoclax (see section 4.5). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Concomitant use of strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase (see sections 4.2 and 4.5). Concomitant use of preparations containing St. John's wort (see sections 4.4 and 4.5). **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of safety profile: The overall safety profile of Venclxyto is based on data from 546 patients with CLL treated in clinical trials with venetoclax in combination with rituximab or as monotherapy. The safety analysis included patients from one phase 3 study (MURANO), two phase 2 studies (M13-982 and M14-032), and one phase 1 study (M12-175). MURANO was a randomised, controlled trial in which 194 patients with previously treated CLL received venetoclax in combination with rituximab. In the phase 2 and phase 1 studies, 352 patients with previously treated CLL, which included 212 patients with 17p deletion and 146 patients who had failed a B-cell receptor pathway inhibitor were treated with venetoclax monotherapy (see section 5.1). The most commonly occurring adverse reactions ($\geq 20\%$) of any grade in patients receiving venetoclax in the combination study with rituximab were neutropenia, diarrhoea, and upper respiratory tract infection. In the monotherapy studies, the most common adverse reactions were neutropenia/neutrophil count decreased, diarrhoea, nausea, anaemia, fatigue, and upper respiratory tract infection. The most frequently reported serious adverse reactions ($\geq 2\%$) in patients receiving venetoclax in combination with rituximab were pneumonia, febrile neutropenia, and TLS. In the monotherapy studies, the most frequently reported serious adverse reactions ($\geq 2\%$) were pneumonia and febrile neutropenia. Tabulated list of adverse reactions: The frequencies of adverse reactions reported with Venclxyto are summarised in Table 3. Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Table 3: Adverse drug reactions reported in patients with CLL treated with venetoclax: **System organ class / Frequency (all grades)² / Adverse reactions. Infections and infestations:** Very common: Pneumonia, Upper respiratory tract infection; Common: Sepsis, Urinary tract infection; **Grade ≥ 3 :** Common: Sepsis, Pneumonia, Urinary tract infection, Upper respiratory tract infection; **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Neutropenia, Anaemia, Lymphopenia; Common: Febrile neutropenia, **Grade ≥ 3 :** Very common: Neutropenia, Anaemia; Common: Febrile neutropenia, Lymphopenia; **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalcaemia; Common: Tumour lysis syndrome, Hyperuricaemia; **Grade ≥ 3 :** Common: Tumour lysis syndrome, Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalcaemia; Uncommon: Hyperuricaemia; **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Constipation; **Grade ≥ 3 :** Common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea; Uncommon: Constipation; **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue; **Grade ≥ 3 :** Common: Fatigue; **Investigations:** Common: Blood creatinine increased. **Grade ≥ 3 :** Uncommon: Blood creatinine increased. ²The highest frequency observed in the trials is reported (based on studies MURANO, M13-982, M14-032, and M12-175). **Discontinuation and dose reductions due to adverse reactions:** Discontinuations due to adverse reactions occurred in 16% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study. In the monotherapy studies with venetoclax, 11% of patients discontinued due to adverse reactions. Dose reductions due to adverse reactions occurred in 15% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study and 14% of patients treated with venetoclax in the monotherapy studies. In the MURANO study, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 71% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab; the most common adverse reaction that led to dose interruption of venetoclax was neutropenia (43%). In the monotherapy studies with venetoclax, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 40% of patients; the most common adverse reaction leading to dose interruption was neutropenia (5%). Description of selected adverse reactions: **Tumour lysis syndrome:** Tumour lysis syndrome is an important identified risk when initiating venetoclax. In the initial Phase 1 dose-finding studies, which had a shorter (2 to 3 week) titration phase and higher starting dose, the incidence of TLS was 13% (10/77; 5 laboratory TLS; 5 clinical TLS), including 2 fatal events and 3 events of acute renal failure, 1 requiring dialysis. The risk of TLS was reduced after revision of the dosing regimen and modification to prophylaxis and monitoring measures. In venetoclax clinical studies, patients with any measurable lymph node ≥ 10 cm or those with both an ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ and any measurable lymph node ≥ 5 cm were hospitalised to enable more intensive hydration and monitoring for the first day of dosing at 20 mg and 50 mg during the titration phase (see section 4.2). In 168 patients with CLL starting with a daily dose of 20 mg and increasing over 5 weeks to a daily dose of 400 mg in studies M13-982 and M14-032, the rate of TLS was 2%. All events were laboratory TLS (laboratory abnormalities that met ≥ 2 of the following criteria within 24 hours of each other: potassium > 6 mmol/l, uric acid > 476 μ mol/l, calcium < 1.75 mmol/l, or phosphorus > 1.5 mmol/l; or were reported as TLS events) and occurred in patients who had a lymph node(s) ≥ 5 cm or ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. No TLS with clinical consequences such as acute renal failure, cardiac arrhythmias or sudden death and/or seizures was observed in these patients. All patients had CrCl ≥ 50 ml/min. In the open-label, randomised phase 3 study (MURANO), the incidence of TLS was 3% (6/194) in patients treated with venetoclax + rituximab. After 77/389 patients were enrolled in the study, the protocol was amended to incorporate the current TLS prophylaxis and monitoring measures described in Posology (see section 4.2). All events of TLS occurred during the venetoclax dose-titration phase and resolved within two days. All six patients completed the dose titration and reached the recommended daily dose of 400 mg of venetoclax. No clinical TLS was observed in patients who followed the current 5-week dose-titration schedule and TLS prophylaxis and monitoring measures (see section 4.2). The rates of grade ≥ 3 laboratory abnormalities relevant to TLS were hyperkalaemia 1%, hyperphosphataemia 1%, and hyperuricaemia 1%. **Neutropenia:** Neutropenia is an identified risk with Venclxyto treatment. In the MURANO study, neutropenia was reported in 61% (all grades) of patients on the venetoclax + rituximab arm. Forty-three percent of patients treated with venetoclax + rituximab experienced dose interruption and 3% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 32% of patients and grade 4 neutropenia in 26% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 8 days (range: 1-712 days). With venetoclax + rituximab treatment, febrile neutropenia was reported in 4% of patients, grade ≥ 3 infections in 18%, and serious infections in 21% of patients. 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: **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Product Division Vigilance EUROSATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Brussels. Site internet: www.afmps.be. e-mail: adversedrugrecognition@afmps.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé-Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi L2120 Luxembourg. Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tablets), EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 tablets), EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tablets). **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 12/2018. **On prescription.** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.



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.