

# Semper

LUXEMBOURG



## CONGRESS CROI 2019

### MISE AU POINT

Implants mammaires  
macro-texturés retirés du marché  
français: sécurité sanitaire  
ou excès de zèle ?

### INTERVIEW DU MOIS



**Dr J-C Lalangue**  
Ophtalmologue

#### RECHERCHE EN NUTRITION

Impact de la consommation de  
protéines sur la biodisponibilité des  
caroténoïdes

#### PATRIMOINE

L'assurance-vie luxembourgeoise:  
un outil avantageux et sur-mesure

#### HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Anthropométrie versus dactyloscopie

**daflon® 500**

**120**  
COMPRIMÉS



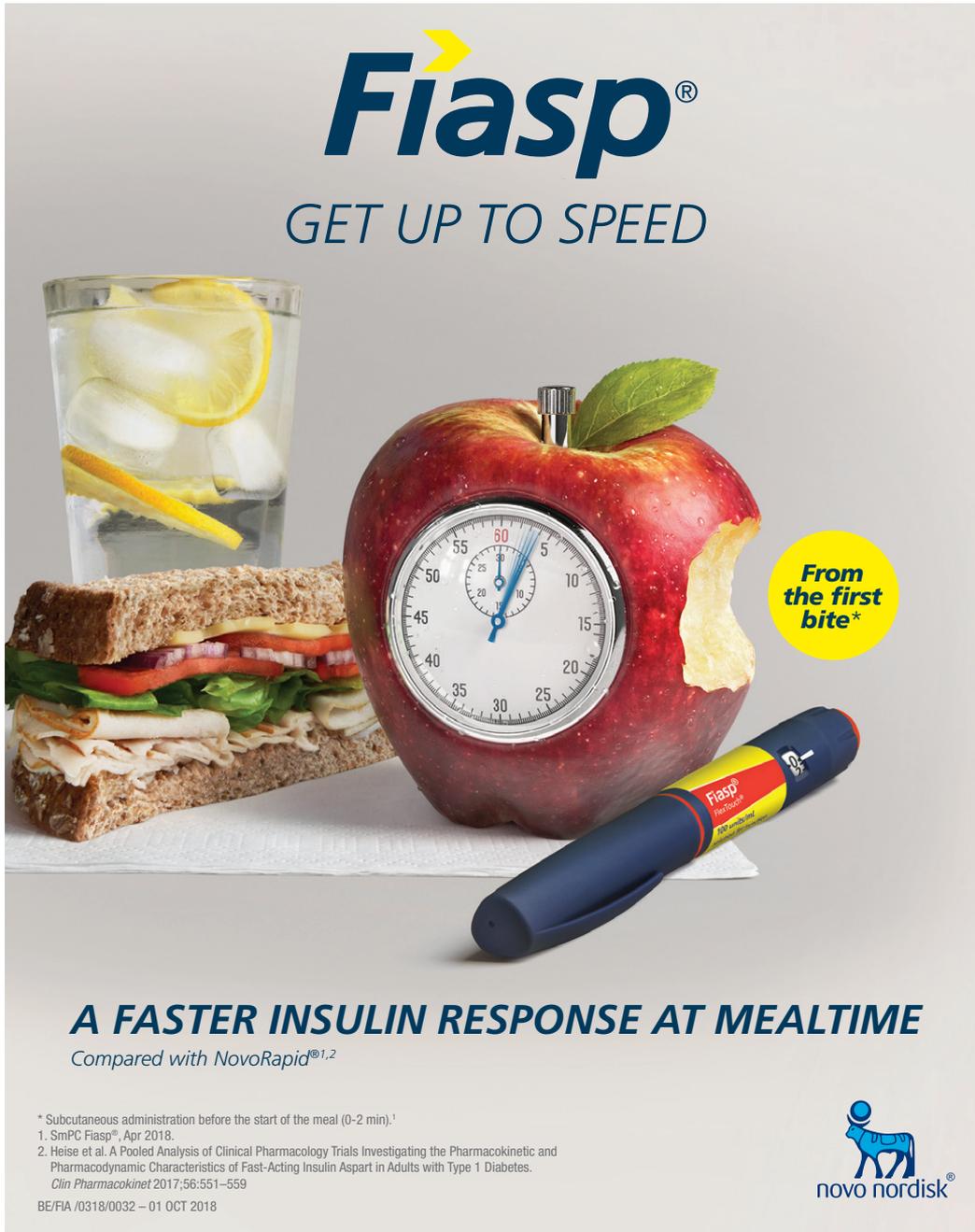
▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See below for how to report adverse reactions.

**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®<sup>1,2</sup>

\* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> SmPC Fiasp®, Apr 2018.  
<sup>2</sup> 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



**novo nordisk®**

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

Fiasp®, NovoFine® and NovoTwin® 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

## En ce mois de mai...



Ce n'est pas la médecine, ni la politique qui sera au coeur de notre propos.

Pour les plus jeunes, pour les hommes et femmes qui ont adopté récemment le pays, la disparition du Grand-Duc Jean fut en effet parfois la première prise de conscience du parcours hors du commun d'un monarque emblématique pour son peuple.

La carrière militaire du prince héritier, qui rejoindra les Irish Guards en 1942, sera le seul souverain à participer au débarquement de 1944 et contribua ensuite activement à la Libération de sa patrie, puis aux combats avec les forces alliées jusqu'à la fin des hostilités, sera honorée des plus hautes décorations militaires.

L'oeuvre du Grand-Duc en faveur de la construction européenne, dès l'après-guerre et pendant ses près de trente-six années de règne, fera de l'Homme et du Pays un emblème. Les biographes retiennent le mot du président français Pompidou en 1972: *«Si l'Europe avait à choisir un président héréditaire, ce serait assurément le Grand-Duc de Luxembourg !»* Une boutade, peut-être, mais sincère et hautement symbolique.

Enfin, et plus encore, derrière le souverain, il y avait l'homme. Un homme qui, jusqu'à son dernier souffle, continua d'occuper une place discrète mais combien précieuse pour sa famille et pour son pays. Largement relayée par les médias, la lettre adressée par le Grand-Duc Henri à son père en est sans aucun doute le plus touchant témoignage.

Avec le plus profond respect, nous tenons à saluer la mémoire d'un homme d'exception.

*Dr Eric Mertens*



**L'etZ 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](mailto:info@connexims.lu)

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

qui sont éligibles à un traitement  
systémique<sup>2</sup>

## COMPLETE AND DURABLE SKIN CLEARANCE<sup>1</sup>

### 1 PATIENT SUR 2 ATTEINT ET MAINTIEN UN PASI 100 AVEC DÉJÀ DES DONNÉES JUSQU'À 3 ANS<sup>1</sup>

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



**Tremfya**<sup>®</sup>  
(guselkumab)

Le premier et seul anticorps  
monoclonal humain qui inhibe  
spécifiquement IL-23.<sup>3</sup>

▼ 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 $\lambda$ ), 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 ( $\geq 65$  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](http://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@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com) • **Internet:** [www.janssen.com/belgium](http://www.janssen.com/belgium)

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

Janssen-Cilag NV

**Janssen**  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

# Dans ce numéro

## 8 ACTU .....

### p. 8 Pr Lieven Annemans

Comment rendre nos systèmes de santé prêts pour les défis du futur ?

Une vue par un économiste de la santé

### p. 12 HELP

Les bonnes pratiques de collaboration pour la continuité des soins entre le secteur ambulatoire et le secteur hospitalier

## 17 CONGRESS .....

### CROI 2019

#### p. 17 CROI 2019

Une conférence qui tient toutes ses promesses...

#### p. 18 Peut-on guérir du sida ?

C'est (peut-être) le cas pour 2 patients sur 37 millions

#### p. 20 Allègement du traitement

Les bithérapies confirment...

## 22 RECHERCHE .....

Recherche en nutrition

Impact de la consommation de protéines sur la biodisponibilité des caroténoïdes

## 26 MISE AU POINT .....

### Dr Jean-Baptiste Olivier

Implants mammaires macro-texturés retirés du marché français: sécurité sanitaire ou excès de zèle ?

## 30 PRÉVENTION .....

Prévention pour la consommation d'alcool

## 32 INTERVIEW DU MOIS .....

### Dr Jean-Christian Lalangue

Lasers intra-oculaires en ambulatoire: entre innovations et perspectives

## 36 PATRIMOINE .....

L'assurance-vie luxembourgeoise: un outil avantageux et sur-mesure

## 38 CONCOURS .....



*Mon Père*, de Grégoire Delacourt

*Amour propre*, de Sylvie Le Binan

## 41 SORTIES .....

## 42 HISTOIRE DE LA MÉDECINE .....

Anthropométrie versus dactyloscopie

## 46 POUR VOS PATIENTS .....

## 48 AGENDA .....

## 50 LE COUP DE PATTE DE SAMUEL .....

En mai, fais ce qu'il te plait...



Retrouvez sur [www.mediquality.lu](http://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



## Impact de la consommation de protéines sur la biodisponibilité des caroténoïdes

Une nouvelle étude scientifique dans le domaine de la nutrition, lancée au *Luxembourg Institute of Health* (LIH), nécessitera le recrutement de participants volontaires prêts à se soumettre temporairement à un régime alimentaire pauvre en fruits et légumes colorés.

22-24

## Prévention pour la consommation d'alcool



La consommation d'alcool est ancrée dans notre culture, que ce soit le verre de vin aux repas, le mousseux ou l'apéritif pour trinquer le soir, ou la bière après le travail.

30-31



32-34

## Lasers intra-oculaires en ambulatoire: entre innovations et perspectives

Le développement technique du laser a marqué les progrès thérapeutiques de l'ophtalmologie. L'œil, organe transparent au positionnement frontal aisément accessible, est une cible idéale pour l'application de cette technologie.



## Anthropométrie versus dactyloscopie

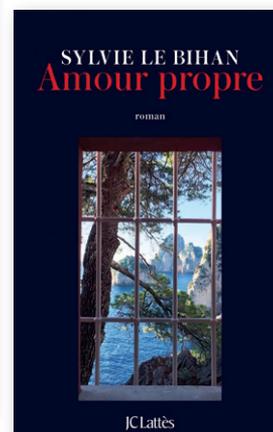
Depuis des décennies les services policiers se servaient du système Bertillon pour identifier les individus : une méthode aux résultats indéniables, mais fastidieuse et coûteuse.

42-45



## Concours

*Semper Luxembourg* vous offre des exemplaires du livre *Mon Père*, de Grégoire Delacourt, et du livre *Amour Propre*, de Sylvie Le Bihan.



38

# TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection



70%

74%

85%

L'INSULINE BASALE EFFICACE PLUS DE 42 HEURES<sup>1</sup>

## DIMINUTION CONTRÔLÉE DU TAUX D'HbA<sub>1c</sub>

Tresiba® 1 fois par jour :

- Réduction efficace du taux d'HbA<sub>1c</sub><sup>2,3</sup>
- Réduction significative de 53% des hypoglycémies sévères nocturnes vs insuline glargine<sup>4</sup>
- Sécurité cardiovasculaire confirmée vs insuline glargine<sup>4</sup>
- Si besoin, possibilité d'adapter l'heure d'administration<sup>1</sup>



\* 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 : La dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie 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 NovoTwin®. 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.mns.public.lu/fr/actives/pharmacie-medicament/index.html](http://www.mns.public.lu/fr/actives/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/112/807/004 (5 stylos préremplis). **Date de mise à jour du texte** : 10/2017

Tresiba®, FlexTouch®, NovoFine® et NovoTwin® 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

## Comment rendre nos systèmes de santé prêts pour les défis du futur ? Une vue par un économiste de la santé



*Médecine régénératrice, technique 3D, robotique... Les nouvelles technologies évoluent de manière exponentielle mais vont-elles pour autant nous offrir un futur prometteur ? Lors d'une conférence-rencontre, organisée le 18 mars dernier au Cercle Munster consécutive à l'Assemblée générale de l'Association Pharmaceutique Luxembourgeoise (APL), le Pr Lieven Annemans, de l'Université de Gent (Belgique), aborda la manière dont nos systèmes de santé doivent se préparer aux 4 défis majeurs lancés par ces nouvelles technologies pour le futur, à savoir l'interaction humaine, le coût exponentiel, l'impact sur le marché du travail pour les professionnels de la santé et l'usage privilégié.*

*Céline Buldgen*

Pour le Pr Annemans, «Tous ceux qui travaillent dans le système de santé doivent gérer ce défi et créer un système de santé du futur. Nous devons veiller à offrir un système de santé de qualité, solidaire et durable.»

Pour être prêts à répondre aux défis démographique et technologique, il nous propose 7 pistes de réflexion:

### 1. Continuer à investir dans le système de santé

Les ressources économiques sont limitées et doivent donc être investies de manière rentable dans le secteur de la santé (2% additionnel par an).

### 2. Remettre en question le rapport coût-efficacité des nouvelles technologies

Il importe de trouver les moyens d'améliorer le rapport coût-efficacité. L'Accord du gouvernement belge sti-

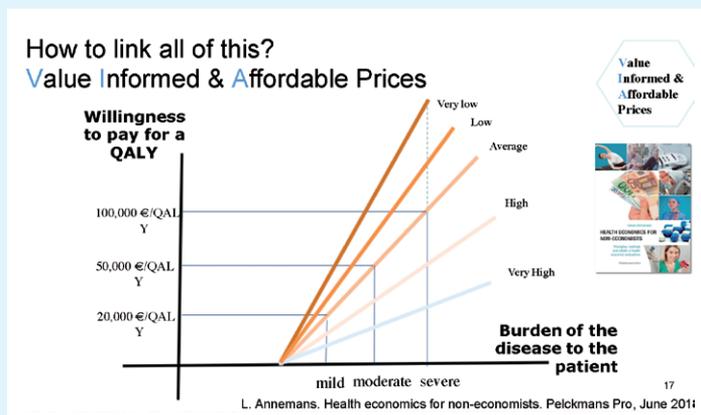
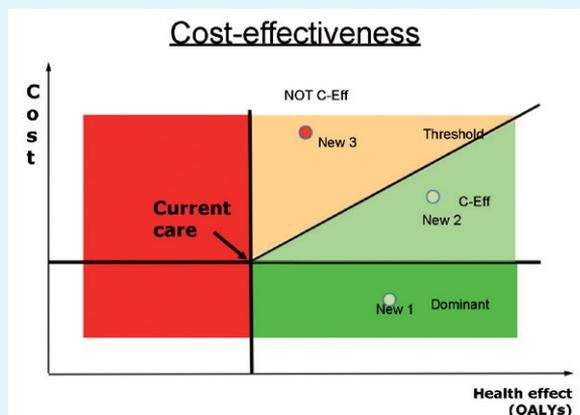
pule: «L'offre de soins doit faire l'objet d'une évaluation permanente en fonction de critères scientifiquement étayés relatifs à la nécessité, l'efficacité et le rapport coût/efficacité.»

Pr Annemans: «Nous devons fixer des limites sociales claires: que sommes-nous - en tant que société - disposés à payer pour des gains de santé ? Il convient d'évaluer le coût d'une technologie innovante et son efficacité sur la santé, par comparaison de la technologie avec les soins actuels pour un problème de santé spécifique. Est-elle à la fois sûre et rentable ? Est-elle efficace et peu rentable ? Est-elle peu efficace et peu rentable ? On comprend bien que ce concept fait intervenir un seuil d'acceptabilité. La question clé que nous devons nous poser pour le futur est: où va-t-on mettre notre seuil ? Les pays riches peuvent placer un seuil plus élevé.»

Le QALY (*Qualified Adjusted Life Years*) est un indicateur économique visant à

estimer la valeur de la vie (cf schéma). Supposons que, à l'instar de la Belgique, le seuil soit fixé à 40.000 euros par QALY. Une nouvelle thérapie coûte 60.000 euros et offre trois QALYs, cela revient à 20.000 euros par QALY. Le seuil étant de 40.000 euros/QALY, on peut alors la considérer comme coût-efficace. Par contre, supposons qu'une nouvelle thérapie coûte 100.000 euros mais donne seulement 0,5 QALYs, cela revient à 200.000 euros/QALY. Elle n'est pas coût-efficace.

«Nous pouvons appliquer ce raisonnement, mais en réalité, c'est un peu plus complexe. Des spécialistes en éthique ont dès lors évoqué la notion de niveaux de santé acceptables («ce n'est pas la santé parfaite»: «ZIN Kosteneffectiviteit in de praktijk 2015»). La priorité est donnée aux besoins médicaux élevés (Scitovsky). Si un patient se situe au-dessus du niveau de seuil acceptable, il se trouve dans une situation de confort, et celle-ci ne



«Travailler avec une qualité de soins faible augmente le risque de complications et à terme de réhospitalisation du patient.»

peut être payée avec l'argent du système des soins de santé. Par contre, si un patient souffre véritablement de sa maladie, le système de santé doit contribuer à aider cette personne en priorité car elle est loin du niveau de seuil acceptable.», déclare le Pr Annemans.

Il faut savoir qu'une première tentative de seuil adapté a été faite aux Pays-Bas. En effet, l'Institut de santé NL (ZIN) utilise différents seuils en fonction du fardeau de la maladie pour le patient. Plus la maladie est sévère pour le patient, plus le système de santé paiera pour faire gagner des QALYs chez ces patients:

- 80.000 euros par QALY pour un état grave, même jusqu'à 100 000 euros pour la fin de vie,
- 50.000 euros par QALY pour un fardeau modéré,
- 20.000 euros par QALY pour un fardeau faible.

Selon le Pr Annemans, le fait d'avoir des seuils modulés en fonction de la sévérité du fardeau pour le patient est certes une bonne idée, mais elle est de loin la meilleure solution: «Nos systèmes de santé doivent tenir compte d'un second élément: l'impact budgétaire. Des évaluations économiques sont nécessaires pour déterminer

comment affecter les ressources de manière efficace, et des études d'impact budgétaire doivent porter sur la question de l'abordabilité.»

Le Pr Annemans propose une nouvelle approche (L. Annemans. Health Economic for non-economists. Pelckmans Pro, June 2018): «Nous avons rajouté une dimension supplémentaire à l'approche des Pays-Bas (voir PPT). Si l'impact budgétaire est extrêmement bas,

on peut augmenter notre disponibilité sociale à payer pour les nouvelles technologies, mais si l'impact budgétaire est trop élevé, on doit diminuer notre disponibilité à payer.»

L'entrée des nouvelles technologies doit donc être gérée avec un accord basé sur des résultats:

1. Envisager une couverture lors du développement des preuves (approbation temporaire, puis décision finale). Lancement du produit, avec point de vérification en temps réel par le biais de la digitalisation. Si le produit est aussi bon que promis, on continue le

## Les 7 caractéristiques d'un système de santé EQO (Equity-Quality-Optimizing):

1. Augmentation des dépenses publiques de santé: taux de croissance supérieure à 2% par an.
2. Stimuler l'innovation, mais avec des seuils explicites pour la volonté sociale de payer pour des gains de santé; et avec des accords d'entrée basés sur les résultats.
3. Un système d'information de santé parfait: toutes les informations disponibles (avec une seule entrée) sur tous les patients, avec protection de la vie privée.
4. Réseaux de santé et de soins intégrés avec inscription obligatoire de chaque citoyen/patient dans une pratique de soins primaires multidisciplinaire.
5. Paiements combinés et revenus équitables pour les professionnels de la santé / organisations, récompensant des soins de qualité.
6. Participation des citoyens/patients très faible ou nulle pour des services et des interventions de santé efficaces et importants.
7. Investissement extra-proportionnel dans la promotion de la santé. La santé est dans toutes les politiques.

remboursement de ces technologies. Si ce n'est pas aussi bon, on change les conditions de remboursement.

2. Envisager un remboursement lié à la performance (garantie de résultat): si le produit n'est pas aussi bon que promis, l'industrie rembourse un montant au système de santé.

Pr Annemans: *«Ces deux solutions permettent d'une part, d'exploiter les nouvelles technologies, et d'autre part, de protéger nos systèmes de santé contre les prix exorbitants des nouvelles technologies. Nous sommes face à un danger, celui du trans-humanisme. De plus en plus de moyens sont mis en oeuvre en vue d'augmenter le pourcentage au-dessous du seuil de santé acceptable. Et là, nous avons besoin de règles éthiques en urgence. Tout le monde doit accepter que ces résultats-là sont limités, ou sinon, jusqu'où va-t-on aller ? Nos systèmes de santé doivent décider ce qui est acceptable ou ne l'est pas.»*

### 3. Mettre en place un système d'information sanitaire parfait

Les politiques doivent avoir la bonne volonté d'investir dans un système de soins de santé interconnecté, avec une entrée unique.

### 4. Instaurer des soins de santé intégrés

Nos systèmes de santé doivent mettre en place un réseau *Multi-Organizational Network* «Join», au sein duquel le patient (et l'aidant) en font partie et peuvent communiquer avec l'équipe pluridisciplinaire (médecin généraliste, médecin spécialiste, pharmacien, dentiste, infirmier, psychologue, diététicien, aide familiale...).

Pr Annemans: *«Nous devons élaborer un système de soins qui correspond à nos attentes dans le futur, en inté-*

## Vers un accès durable aux soins de santé pour les patients au Luxembourg

Dr Jean-Claude Schmit, Directeur de la Santé l'a dit:

- «Nos priorités en santé publique, pour cette année 2019 et les années à venir, dépendent à la fois des priorités politiques et des priorités de la Direction de la Santé. Sachez que l'accord de coalition 2018-2023 comporte 13 pages sur la santé, selon mes souvenirs, c'est un record.»
- «Nous espérons voir la mise en oeuvre de l'Observatoire National de Santé en janvier 2020.»
- «Le Conseil de gouvernement a marqué son accord avec la création d'une agence luxembourgeoise des médicaments et des produits de santé. Cette agence, placée sous l'autorité du ministre de la Santé, permettra de regrouper les compétences des médicaments et des dispositifs médicaux au sein d'une même entité, ceci dans un intérêt de santé publique. L'agence sera opérationnelle fin 2020-début 2021.»
- «Nous venons de publier une liste officielle de produits à usage vétérinaire.»
- «Pour une gestion proactive de la rupture de stock des médicaments, il est primordial que les autorités publiques et les firmes pharmaceutiques fassent un effort commun d'amélioration de l'information et de la communication.»
- «A l'initiative de la Belgique, le

BeNeLuxA vise à avoir un accès soutenu à l'innovation en médecine à des coûts abordables pour les patients. La Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, l'Autriche et l'Irlande collaborent par exemple étroitement en matière d'horizon scanning dans le secteur des médicaments. L'horizon scanning permet d'identifier les innovations pharmaceutiques potentiellement importantes avant leur mise sur le marché. Ces informations permettent aux pays de mieux se préparer afin d'offrir à leurs patients un accès à ces innovations le plus rapidement possible tout en pouvant faire face aux dépenses associées qui sont souvent très importantes.»

- «Nous visons aussi d'autres priorités tels que le renforcement des soins primaires, l'obtention d'un budget dédié à la recherche clinique pour le ministère de la Santé, l'implémentation des Plans Nationaux (Cancer, Maladies Rares et Antibiotiques), le cannabis médical, la prescription électronique, le système d'attribution des concessions des officines, la mise à jour du corpus légal, la réforme complète des textes légaux (y compris des dispositifs médicaux) et la réforme de la loi sur les professions de santé.»

*grant l'aspect économique des nouvelles technologies et surtout en n'oubliant pas l'aspect humain. Il est fort probable que les activités du secteur hospitalier diminueront au fil des années, notamment au profit de la création d'«Homespitals». Des objectifs devront être posés pour une bonne politique de santé. Par exemple, d'ici 2030, diminuer le nombre de lits par*

*20 % et diminuer le budget par 15% pour donner plus d'oxygène aux hôpitaux.»*

### 5. Changer les incitations financières

Une première approche, évoquée par le Pr Annemans, consiste à introduire des paiements plus épisodiques, en

*«Nous devons élaborer un système de soins qui correspond à nos attentes dans le futur, en intégrant l'aspect économique des nouvelles technologies et surtout en n'oubliant pas l'aspect humain.»*

octroyant un montant fixe par patient/assuré par période. Exemples: l'usage du télémonitoring chez les patients cardiaques ou d'une App pour le signalement précoce des événements indésirables des patients atteints d'un cancer.

On poursuit ici un quadruple objectif: diminuer le risque de surconsommation, améliorer l'accès aux soins de santé, mettre davantage l'accent sur la prévention, amélioration de la qualité de vie des professionnels de la santé.

Une deuxième approche consiste à introduire des mesures incitatives auprès des hôpitaux pour éviter les complications potentiellement évitables (PAC - *Potentially Avoidable Complications*).

Pr Annemans: *«Travailler avec une qualité de soins faible augmente le risque de complications et à terme de réhospitalisation du patient. Dans le futur, il faudra regrouper les services hospitaliers et médicaux, et faire des paquets groupés ne payant chacun qu'une partie des complications potentiellement évitables. Ceux qui ont des taux de PAC (diabète, hypertension, pneumonie...) plus bas devront être récompensés. Notons que les paiements groupés incluent tous les coûts dans les 30 jours après l'hospitalisation, y compris tout retour dans les hôpitaux.»*

## 6. Investir beaucoup plus dans la promotion de la santé

*«La santé est dans toutes les politiques»: la promotion de la santé (bouger plus, manger sainement...)*

*ne doit pas être uniquement attribuée au secteur de la santé. C'est aussi de la responsabilité des ministères du Travail, de l'Emploi et de l'économie Sociale; de l'Education nationale; de la Famille...», intervient le Pr Annemans.*

## 7. S'attaquer aux inégalités sociales de santé

Une étude belge «Avalosse et al. 2015» avait divisé la population belge selon les catégories de revenus (20% la plus basse vs 20 % la plus élevée), et montrait déjà clairement des différences. Les Belges les 20 % les plus pauvres présentaient:

- 20% de dépistage en moins.
- Un tiers de moins de soins dentaires.
- Plus de fumeurs.
- Plus de comportements sédentaires.
- 2 fois plus de risque d'être handicapé.
- 3 fois plus de risque d'être admis en psychiatrie.
- ...

Nos systèmes de santé doivent donc être fondés sur deux principes:

- Aucune participation des patients aux frais de soins essentiels (oncologie, diabète, HTA, cholestérol...) et aucun risque de surconsommation.
- Chaque citoyen doit être suivi par un médecin généraliste, un dentiste et un pharmacien faisant partie d'un réseau de santé et de soins. ■

## INTERVIEW DU MOIS



### Dr Jean-Christian Lalangue

OPHTALMOLOGUE AUX HÔPITAUX  
ROBERT SCHUMAN (HRS)

#### Il a dit:

*«Dotés d'une très grande ergonomie, les lasers intraoculaires utilisés en ambulatoire sont efficaces, non invasifs et confortables dans leur usage pour les patients et les thérapeutes.»*

...A LIRE EN PAGE 32

Votre partenaire en formation continue

AstraZeneca 



## les bonnes pratiques de collaboration pour la continuité des soins entre le secteur ambulatoire et le secteur hospitalier

*Afin de garantir la continuité et la qualité des soins, et ainsi éviter des hospitalisations voire institutionnalisations inappropriées, le réseau Help travaille en étroite collaboration avec de nombreux intervenants de première ligne, tout particulièrement les médecins généralistes, les pharmaciens, les assistants sociaux et les services de proximité. Lors du Salon Letz be healthy, organisé les 23 et 24 mars derniers au Casino 2000 à Mondorf-les-Bains, Magalie Dessi, responsable de l'antenne aides et soins et du centre de jour HELP de Mondorf-Les-Bains, et le Dr Heide Loeser, médecin généraliste installée depuis 3 ans à Mondorf-les-Bains dans un cabinet composé d'orthopédistes et de psychiatres, sont venues témoigner de cette coopération efficace.*

*Céline Buldgen*

Depuis 20 ans, le réseau Help s'engage à offrir des aides et des soins de qualité dans tout le pays, accessibles 24h/24.

Magalie Dessi: «La mission de Help est d'aider les personnes dépendantes ou fragilisées par leur état de santé à pouvoir continuer à vivre à leur domicile en conservant une qualité de vie correspondant à leurs attentes. Le travail en équipe interdisciplinaire est notre force. Help se veut être une institution résolument tournée vers l'avenir : nous misons sur l'innovation et la disposition de solutions informatiques et technologiques efficaces pour les besoins des clients dans le but de rester une référence dans le secteur des soins à domicile. La clé de notre réussite ? Aligner les perspectives et les

objectifs de tous les acteurs de santé impliqués pour le bien-être et la prise en charge de qualité du patient pour que «chaque jour se présente bien».

### Situation concrète à domicile

La continuité des soins est l'un des éléments clés pouvant assurer la qualité des prestations pour les personnes nécessitant un suivi complexe. Cela implique une intervention coordonnée de tous les prestataires impliqués dans la prise en charge du patient.



Cet exemple de situation concrète, présenté par le Dr Loeser, a montré les enjeux d'une bonne collaboration entre un réseau de soins, le médecin traitant et les services hospitaliers: «Madame P, 96 ans, m'a contactée pour son suivi médical à domicile suite à la retraite de son médecin. Madame étant suivie par le réseau Help pour les aides et soins, j'ai immédiatement pris contact avec eux afin d'organiser un rendez-vous au domicile de la patiente. Les infirmières m'ont ainsi transmis les informations nécessaires à son suivi et m'ont exposé les difficultés rencontrées dans cette prise en charge: Madame a un fils qui n'a pas la capacité d'être aidant puisqu'il a encore une activité salariée et vit au nord du pays. La patiente est isolée et dépendante.»

Depuis 20 ans, le réseau Help s'engage à offrir des aides et des soins de qualité dans tout le pays, accessibles 24h/24.



La communication et la collaboration entre les différents acteurs intervenant au domicile du patient sont essentielles, comme l'a souligné Magalie Dessi: «Le projet de vie de Madame P. est de rester à son domicile. Toutes les interventions du projet de soins sont issues d'une démarche visant le maintien de l'autonomie de la personne en veillant à respecter ses habitudes de vie. Le Dr Loeser nous a soutenus pour la demande de réévaluation des aides et soins auprès de l'AEC (Administration d'Evaluation et de Contrôle) et l'acceptation du matériel adapté au domicile de Madame (verticalisateur, matelas anti-escarres) ainsi que le système d'appel Help24. Elle sollicite notre présence lors des visites régulières au domicile et reste très disponible en cas de besoin.»

La présence de l'équipe soignante lors des visites à domicile permet d'obtenir des informations utiles à la prise en charge du patient, telles que

La communication et la collaboration entre les différents acteurs intervenant au domicile du patient sont essentielles.

les observations des signes cliniques, l'état général, l'état psychique, l'évaluation de la douleur et l'évolution des plaies.

Dr Loeser: «L'échange avec les soignants est une richesse. Leur expérience et leur expertise constituent un atout majeur pour répondre au projet de vie de Madame P. En tant que médecin, je suis rassurée de savoir que mon patient est entre de bonnes mains: c'est une sécurité pour nous tous, nous avons les mêmes objectifs, à savoir le bien-être, la sécurité et la qualité des soins. Les échanges au domicile nouent une relation de confiance entre le médecin, le patient et le réseau. Tous les rôles sont clairement définis, tout comme les responsabilités. Au-delà de cette relation de confiance, travailler avec Help m'apporte une réelle plus-value dans mon organisation quotidienne. Les infirmières du réseau Help ont une organisation stratégique pour leurs demandes d'ordonnances médicales, que ce soit pour le renouvellement des médicaments ou les demandes de soins infirmiers. Elles nous envoient par mail les demandes en avance via un formulaire et passent au cabinet récupérer le nécessaire. Cette organisation me donne un gain de temps et m'assure du suivi de mes patients.»

Magalie Dessi a également abordé la collaboration de Help avec les pharmacies: «A Mondorf, nous avons mis en place une organisation stratégique pour les clients dont nous gérons les médicaments. Les infirmières gèrent la validité des ordonnances ainsi que le stock de traitement et font les demandes de médicaments dans la pharmacie du choix du bénéficiaire. Nous avons convenu avec les

pharmacies locales un système de dépôts et de récupération des médicaments garantissant une meilleure gestion du temps pour Help comme pour les pharmacies. Le libre choix de la pharmacie est bien sûr laissé au patient.»

## Avant l'hospitalisation programmée

L'état de santé de Madame P. ayant nécessité une intervention chirurgicale programmée en début d'année, elle a rencontré l'infirmier de pré-hospitalisation.

Celui-ci assure, au sein d'un centre hospitalier, le suivi ainsi que la prise de contact avec tout patient souhaitant bénéficier des services du réseau Help.

Ses fonctions consistent à établir et assurer le processus de continuité des soins du patient et visent à garantir une collaboration efficiente des différentes parties prenantes, ce afin d'assurer une prise en charge holistique et de haute qualité lors du retour à domicile.

Sa mission va donc consister à réaliser un recueil d'informations pertinentes en vue de cerner les besoins spécifiques des différentes parties prenantes, de négocier avec elles les objectifs et interventions de soins et ainsi assurer les transmissions d'informations au responsable d'antenne de soins afin de lui donner les moyens d'anticiper et/ou d'adapter à son tour d'éventuels besoins matériels ou humains spécifiques pour répondre aux besoins du patient.

Enfin, l'infirmier de pré-hospitalisation améliore le confort du patient et des acteurs de soins et propose un accom-

pagnement différencié et individualisé aux patients et à leurs familles, dans l'organisation de la continuité des soins à domicile, au vu des situations particulières rencontrées.

## Durant l'hospitalisation

Une coopération efficace avec les établissements hospitaliers contribue à la qualité de la prise en charge des clients, notamment par le biais des infirmiers-relais du réseau qui organisent le retour au domicile des clients après une hospitalisation.

La fonction des infirmiers-relais au sein de Help consiste à optimiser la prise en charge globale des clients en s'assurant de garantir la continuité de leurs soins.

D'autre part, au travers du suivi des patients en milieu hospitalier, ils sont à la fois «ambassadeurs» du réseau Help et veillent à ce que le réseau, tant au niveau de la structure qu'au niveau des offres et des soins, soit connu par les intervenants hospitaliers, mais ils agissent également en tant que «facilitateurs» pour le personnel hospitalier.

Et surtout, ils sont un relais pour les patients et leurs familles qui ne savent pas toujours auprès de qui formuler certaines de leurs requêtes.

Évidemment, ils ont chacun de bonnes connaissances des aides et soins à domicile et du milieu hospitalier mais ils sont surtout flexibles et disponibles et possèdent des capacités d'organisation vraiment indispensables.

Grâce à ces qualités, les infirmiers-relais peuvent augmenter les collaborations intra- et extrahospitalières et répondre aux besoins de satisfaction et de bien-être des clients ainsi que de leurs proches.

«Les infirmiers-relais du réseau Help permettent d'augmenter les collaborations intra- et extrahospitalières et de répondre aux besoins de satisfaction et de bien-être des clients ainsi que de leurs proches.»

## Retour à domicile

Au retour à domicile de la patiente, HELP avait déjà tout organisé en augmentant la fréquence des soins, l'intervention de l'équipe interdisciplinaire. Le réseau organise la prise en charge au centre de jour de Mondorf pour que Madame P. soit plus en sécurité et rompe son isolement. *«Je trouve que c'est une très belle opportunité pour retarder aussi longtemps que possible un placement en maison de soins et respecter le projet de vie de la patiente.»*, commenta le Dr Loeser.

## Offre holistique de HELP

A ce jour, Madame P. fréquente le centre de jour deux fois par semaine. Son maintien à domicile est possible grâce à l'offre holistique de Help, garant d'une prise en charge dans la globalité: soins infirmiers, actes essentiels de la vie, interventions



interdisciplinaires (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, accompagnement de fin de vie, infirmiers relais), accueil en centre de jour, soutien aux aidants, activités et loisirs. ■

Sources:

- Power-Point de présentation de Magalie Dessi, responsable de l'antenne aides et soins et du centre de jour Help de Mondorf-Les-Bains, et du Dr Heide Loeser, médecin généraliste à Mondorf-les-Bains
- <http://www.help.lu>

**Magalie Dessi:** *«Nous avons l'opportunité sur la commune de Mondorf-les-Bains de travailler en étroite collaboration avec Mme Martine Hohl-Consbruck, aide-soignante au service d'aide et de proximité de la Commune. Sa proximité avec la population âgée de Mondorf facilite la mise en relation avec les réseaux. Nous pouvons en déduire qu'en partageant un sens commun de la réalisation des soins, avec des perspectives centrées sur le patient et une collaboration efficace, nous avons respecté le projet de vie de Madame P., pour qui dorénavant chaque jour se présente bien.»*

## Un seul terminal de paiement pour votre cabinet médical

Grâce à sa gamme de terminaux multi-comptes, SIX Payment Services permet désormais à plusieurs médecins de partager le même terminal de paiement et de tenir des comptabilités séparées.

Pour plus d'informations, contactez-nous au +352 355 66 444 ou [commercial.lux@six-payment-services.com](mailto:commercial.lux@six-payment-services.com).

[worldline.com](http://worldline.com)  
[six-payment-services.com](http://six-payment-services.com)

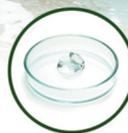
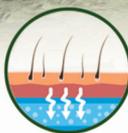
# Testarzon<sup>®</sup>

APPLY THE POWER

REMBOURSÉ  
AU TAUX  
NORMAL DE  
80%

TESTARZON 20 mg/g  
transdermal gel  
PP: € 49,71

## A NOVEL 2% TESTOSTERONE FORMULATION FOR THE TREATMENT OF MALE HYPOGONADISM<sup>1</sup>



F.A.S.T. FORMULATION<sup>1,2</sup>

HANDS-FREE SHOULDER APPLICATION<sup>1</sup>

REDUCED RISK OF SECONDARY EXPOSURE<sup>3</sup>

SMALLEST GEL VOLUME<sup>2,4</sup>

23 mg testosterone (1,15 g gel)	46 mg testosterone (2,30 g gel)	69 mg testosterone (3,45 g gel)
1 PUMP	2 PUMPS	3 PUMPS

Recommended daily dose of Testarzon<sup>4</sup>

Testim 50 mg gel is no longer available.

FERRING  
PHARMACEUTICALS

1. Arver S et al. *Andrology* 2018, Mar 30. doi: 10.1111/andr.12487.
2. Olsson H et al. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014; 3 (5): 358-364.
3. Belkoff L et al. *Andrologia* 2018 Feb; 50(1). doi: 10.1111/andr.12801.
4. TESTARZON<sup>®</sup> SmPC.

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Testarzon 20 mg/g gel transdermique. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un gramme de gel contient 20 mg de testostérone. Une seule action sur la pompe délivre 1,15 g (1,25 ml) de gel, équivalent à 23 mg de testostérone. Excipient à effet notoire : Un gramme de gel contient 0,2 g de propylène glycol. Liste des excipients : éthanol (96%); eau, purifiée; propylène glycol (E 1520); diéthylène glycol monoéthyl éther; carbomère 980; trolamine; édétate disodique. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Gel transdermique. Gel homogène, translucide à légèrement opalescent. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Traitement substitutif par testostérone d'un hypogonadisme chez les hommes adultes quand le déficit en testostérone a été confirmé par des caractéristiques cliniques et des tests biochimiques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Posologie:** Hommes adultes : La dose initiale recommandée de Testarzon est de 23 mg de testostérone une fois par jour (soit 1 action sur la pompe). Pour garantir un dosage correct, le taux sérique de testostérone doit être mesuré régulièrement et la dose doit être tirée pour préserver le taux sérique de testostérone eugonadique (voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)). Le taux sérique de testostérone doit être mesuré 2 à 4 heures après l'administration environ 14 jours et 35 jours après le début du traitement ou après l'ajustement de la dose. Si le taux sérique de testostérone est inférieur à 17,3 nmol/l (500 ng/dl), la dose quotidienne de Testarzon peut être augmentée d'une seule action sur la pompe. Si le taux sérique de testostérone dépasse 36,4 nmol/l (1050 ng/dl), la dose quotidienne de Testarzon peut être réduite d'une seule action sur la pompe. La titration de la dose s'appuiera sur le taux sérique de testostérone et sur la présence de signes cliniques et de symptômes liés à un déficit en testostérone. **Sujets âgés :** Dose identique que pour les adultes. Cependant, il devrait être pris en compte que le taux physiologique de testostérone diminue avec l'âge (voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" dans le RCP). **Dose maximale recommandée :** La dose maximale recommandée est de 69 mg de testostérone par jour, équivalent à trois actions sur la pompe. **Patients souffrant d'une insuffisance rénale et hépatique :** Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour démontrer l'efficacité et la sécurité de ce médicament chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique. Par conséquent, le traitement substitutif par testostérone doit être instauré avec précaution chez ces patients (voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" dans le RCP). Après un traitement par Testarzon, le taux de testostérone est similaire chez des sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée et chez des sujets ayant une fonction rénale normale (voir la rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" dans le RCP). **Femmes :** Testarzon n'est pas indiqué chez la femme. **Population pédiatrique :** Testarzon n'est pas indiqué chez l'enfant. Aucune évaluation clinique n'a été réalisée chez l'homme de moins de 18 ans. **Mode d'administration :** Voie transdermique. Testarzon est un gel qui doit être appliqué sur le bras supérieur et sur l'épaule à l'aide de l'applicateur. Il faut indiquer aux patients de ne pas appliquer Testarzon avec les doigts ou les mains. **Amorçage d'une nouvelle pompe :** Pour garantir un dosage correct, il faut indiquer aux patients d'amorcer chaque nouvelle pompe avant la première utilisation en enfonçant complètement la tête de la pompe au-dessus d'un mouchoir en papier jusqu'à ce que du gel apparaisse. Éliminez le gel initial et la quantité issue de deux actions supplémentaires sur la pompe. Jetez ensuite soigneusement le mouchoir en papier utilisé. **Application :** Testarzon doit être appliqué une fois par jour, environ au même moment de la journée, de préférence le matin, sur une peau propre, sèche et intacte du bras supérieur et de l'épaule à l'aide de l'applicateur. Une quantité inférieure de testostérone sera délivrée si Testarzon est appliqué sur l'abdomen ou la cuisse. Il n'est donc pas recommandé de changer de site d'application (voir la rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" dans le RCP). Pour appliquer le gel après avoir enlevé le capuchon de l'applicateur, la tête de la pompe doit être complètement enfoncée au-dessus de la tête de l'applicateur. Il faut indiquer aux patients de n'effectuer qu'une seule action sur la pompe à la fois sur l'applicateur. L'applicateur doit être utilisé pour étaler le gel uniformément sur la surface maximale d'un seul bras supérieur et d'une seule épaule en s'assurant de ne pas mettre de gel sur les mains. Si plus d'une action sur la pompe est requise pour atteindre la dose quotidienne, l'opération sera répétée sur l'autre bras supérieur et l'autre épaule. **Dose :** 23 mg (enfoncer la pompe une fois); **Mode d'application :** Appliquez la dose d'une seule action sur la pompe sur le bras supérieur et l'épaule. **Dose :** 46 mg (enfoncer la pompe deux fois); **Mode d'application :** Appliquez la dose d'une seule action sur la pompe sur le bras supérieur et l'épaule. **Répétez l'opération pour appliquer la deuxième dose d'une action sur la pompe sur l'autre bras supérieur et l'autre épaule. Dose :** 69 mg (enfoncer la pompe trois fois); **Mode d'application :** Appliquez la dose d'une seule action sur la pompe sur le bras supérieur et l'épaule. **Répétez l'opération pour appliquer la deuxième dose d'une action sur la pompe sur l'autre bras supérieur et l'autre épaule. Répétez l'opération à nouveau pour appliquer la troisième dose d'une action sur la pompe sur le bras supérieur initial et l'épaule initiale. Nettoyage de l'applicateur :** Après l'utilisation, l'applicateur doit être nettoyé avec un mouchoir et le capuchon de protection doit être remis sur la tête de l'applicateur. Le mouchoir en papier utilisé doit être jeté soigneusement et le produit doit être conservé en sécurité hors de la portée des enfants. **Après l'application :** Si le gel est entré en contact avec les mains pendant l'application, il faut instruire les patients de se laver les mains à l'eau et au savon immédiatement après l'application de Testarzon. Il faut conseiller aux patients de laisser complètement sécher le site d'application avant de s'habiller. Il faut conseiller aux patients de respecter un délai d'au moins 2 heures avant de se doucher, de nager ou de se baigner pour éviter une réduction de l'absorption de testostérone (voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" dans le RCP). Portez des vêtements recouvrant le site d'application tout le temps pour éviter un transfert accidentel à d'autres personnes. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active, au propylène glycol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique ci-dessus "Composition qualitative et quantitative". Carcinome du sein ou de la prostate, connue ou suspectée. **EFFETS INDÉSIRABLES :** a. **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans des essais cliniques de phase 2 et phase 3 durant jusqu'à 9 mois ont été des réactions au site d'application (4%), incluant : rash, érythème, prurit, dermatite, sécheresse et irritation cutanée. La plupart de ces effets indésirables était de sévérité légère à modérée. b. **Tableau résumant les effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés dans des essais cliniques de phase 2 et phase 3 avec Testarzon sont énoncés dans le tableau ci-dessous. Tous les effets indésirables rapportés avec un lien suspecté sont répertoriés par classe et selon la fréquence suivante : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/1000$ ). **Effets indésirables liés à Testarzon et rapportés lors des essais cliniques dans plus d'un cas (n = 379).** Classe de systèmes d'organes MedDRA : Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/1000$ ). Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ): réaction au site d'application (incluant rash, érythème, prurit, dermatite, sécheresse et irritation cutanée). Investigations : Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ): triglycérides sanguins augmentés/hypertriglycéridémie, PSA augmentée, hémocritcrite augmentée. Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/1000$ ): hémoglobine augmentée. Affections vasculaires : Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ): hypertension. Affections du système nerveux : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/1000$ ): maux de tête. Sur base de la littérature et de rapports spontanés avec les gels de testostérone, d'autres effets indésirables connus sont inclus dans le tableau ci-dessous : Classe de systèmes d'organes MedDRA : Effets indésirables – terme préféré. Affections hématologiques et du système lymphatique : polyglobulie, anémie. Affections psychiatriques : insomnie, dépression, anxiété, agressivité, nervosité, hostilité. Affections du système nerveux : maux de tête, étourdissements, paraesthésie. Affections vasculaires : bouffées de chaleur (vasodilatation), thrombose veineuse profonde. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, apnée du sommeil. Affections gastro-intestinales : nausée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : diverses réactions cutanées peuvent apparaître, incluant acné, séborrhée et calvitie (alopécie), sécrétion de sueur, hypertrichose. Affections musculo-squelettiques et systémiques : douleur musculo-squelettique, crampes musculaires. Affections du rein et des voies urinaires : perturbation de la miction, obstruction des voies urinaires. Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie, érection augmentée, trouble testiculaire, oligospermie, hyperplasie bénigne de la prostate, modifications de la libido (une thérapie incluant de hautes doses de préparations à base de testostérone perturbe ou limite souvent la spermatogénèse de façon réversible, avec une diminution de la taille des testicules; dans des rares cas, un traitement substitutif par testostérone d'un hypogonadisme peut entraîner des érections prolongées et douloureuses (priapisme), anomalies de la prostate et cancer de la prostate\*). Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, malaise, réaction au site d'application. Une haute dose ou une administration prolongée de testostérone augmente occasionnellement la fréquence de rétention de fluide et d'œdème; des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître. Investigations : prise de poids, PSA élevé, hémocritcrite augmentée, numération des globules rouges augmentée ou hémoglobine augmentée. Troubles du métabolisme et de la nutrition : modifications de l'équilibre électrolytique (rétention de sodium, de chlorure, de potassium, de calcium, de phosphate inorganique et de liquide) en cas de dose élevée et/ou de traitement prolongé. Affections hépatobiliaires : icteré et tests hépatiques anormaux. \*\* Les données sur le risque de cancer de la prostate lié à un traitement par testostérone sont peu concluantes. En raison de l'alcool présent dans le produit, des applications fréquentes sur la peau peuvent causer de l'irritation et de la sécheresse cutanée. **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 : Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CO 60034, F-54035 Nancy cedex. fax : +33 3 83 32 33 44 – e-mail : crpv@chu-nancy.fr – site internet : www.ansm.sante.fr ou/et : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi, Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, fax : +352 2479 5615 – tél. : +352 2478 5935 – site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Ferring N.V., Capucienenaan 93C, B-9300 Aalst. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE526613. **MODE DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE D'APPROBATION :** 03/2018. RCP Testim 50 mg gel: http://bijsluiters.fagg-afmps.be/DownloadLeafletServlet?id=102131



# CROI 2019

## Une conférence qui tient toutes ses promesses...

*C'est l'événement planétaire de l'infectiologie fréquenté par 4.000 chercheurs, cliniciens, biologistes, généticiens, soigneusement sélectionnés par les organisateurs pour leurs publications. L'ambiance est studieuse, 2.000 abstracts ont été soumis, 1.000 acceptés ce qui signifie qu'un participant sur 4 présente son travail. Pour ce billet d'introduction, nous avons retenu 3 thèmes, la syndémie VIH/IST, une épidémie où les deux aspects agissent en synergie, la découverte d'un 2<sup>ème</sup> patient VIH+ guéri 17 mois après une greffe de moelle pour un lymphome Hodgkinien et les résultats exceptionnels obtenus par la Thaïlande dans la lutte contre le VIH qui laissent penser que ce pays atteindra les objectifs du plan OMS à l'horizon 2030.*

*Dr Claude Biéva*

### Une épidémie va-t-elle chasser l'autre ?

A force de dire que le sida est devenu une maladie chronique, les comportements se sont relâchés et les IST sont le nouveau fléau. On compte aujourd'hui 1,59 million d'infections à Chlamydia aux USA, soit 4,5% de plus qu'en 2015, 468.544 cas de gonorrhées soit 18% de plus et 27.814 cas de syphilis soit 17,6% de plus sans compter les «merveilles cachées que l'on n'aimerait pas croiser» comme l'a souligné le Dr J. Marrazzo. C'est curable direz-vous. Oui et non car on constate l'émergence de résistance du gonocoque à la ceftriaxone et à l'azi-

tromycine. Dans ce contexte, une PrEP par la doxycycline a fait son apparition pour la syphilis et les infections à Chlamydia mais elle est loin de faire l'unanimité.

### Un 2<sup>ème</sup> chanceux dans le monde !

Après le patient de Berlin, voici celui de Londres atteint d'un lymphome hodgkinien qui a aussi bénéficié d'une chimiothérapie et d'une greffe de moelle issue d'un donneur homozygote pour la délétion CCR5 delta32. Le traitement ARV associant dolutégravir, 3TC, rilpivirine a été arrêté, sans qu'on observe une remontée de la charge

virale avec 17 mois de recul, loin des 10 ans du patient de Berlin. Que faut-il en penser ? Le récepteur CCR5 reste la porte d'entrée du virus, le patient de Berlin n'est pas une erreur de laboratoire comme l'a fait remarquer le Pr R. Gupta (Londres), la technique est trop lourde et risquée pour en faire une vraie option thérapeutique.

### Le bel exemple de la Thaïlande

Ce pays fortement touché par l'épidémie a entrepris une lutte féroce pour faire face à 1,4 millions de sujets VIH+, 6400 nouvelles infections en 2018. Une politique de dépistage intensif et des «*same day initiation program*» ont été développés. Le résultat est qu'aujourd'hui, 98% des sujets VIH+ connaissent leur statut (90% pour l'OMS), 70% des sujets VIH+ sont traités (90%) et 83% ont une charge virale indétectable (90%). Tout laisse penser que la Thaïlande atteindra l'objectif OMS d'ici 2030. La communauté scientifique ne s'y est pas trompé en confiant au Pr P. Phanuphak (Thai Red Cross AIDS Research Center) la «*N'Galy-Mann lecture*» du nom des 2 pionniers dans la lutte contre le VIH en Afrique. ■



## Peut-on guérir du sida ? C'est (peut-être) le cas pour 2 patients sur 37 millions

*Douze ans après le patient de Berlin, le patient de Londres, VIH+, traité par chimiothérapie et greffe de moelle pour un lymphome hodgkinien stade IVB, est en rémission complète avec un recul de 18 mois. La charge virale plasmatique et l'ADN viral dans les lymphocytes T CD4+ sont indétectables. C'est le 2<sup>ème</sup> patient chanceux au monde sur 37 millions de patients infectés. Quelle est la portée de cette découverte au-delà d'un effet d'annonce médiatique ?*

*Dr Claude Biéva*

Dans le VIH/sida, la question de la guérison a déjà fait couler beaucoup d'encre. Mythe ou réalité, l'idée qui prévaut aujourd'hui est que cette guérison est hors de portée pour le patient lambda condamné à prendre son ART à vie.

La raison est l'existence de ces réservoirs inaccessibles aux antirétroviraux (ARV) et qui hébergeraient près de

1 million de cellules infectées quiescentes, prêtes à se réveiller dès que les ARV laissent le champ libre.

Mais comme toujours en médecine, rien n'est noir ou blanc comme en

atteste ce conte de fées vécu par le patient de Berlin.

Pour rappel, cet homme diagnostiqué VIH+ en 2003, traité par ARV, avait reçu en 2007 une chimiothérapie intensive et deux allogreffes de moelle consécutives issues d'un donneur hétérozygote CCR5Δ32 plus une irradiation corporelle totale en traitement d'une leucémie myéloïde aiguë. Douze ans plus tard, sans ART, le patient est en rémission.

### De Berlin à Londres.

Le patient de Londres<sup>1</sup>, diagnostiqué VIH+ en 2012, a été traité par TDF/FTC/éfavirenz puis TDF/FTC/raltégravir et ensuite dolutégravir/rilpivirine/3TC. Il a bénéficié d'une allogreffe de moelle simple avec un donneur homozygote CCR5Δ32/CCR5Δ32 (3,61 x 10<sup>6</sup> cellules CD34+/kg) sans irradiation cor-

**Le patient VIH+ peut survivre avec  
une bonne qualité de vie grâce à des  
ARV bien choisis (résistance, interactions...).**

porelle pour un lymphome de Hodgkin au stade IVB résistant aux cures de chimiothérapie.

Le nadir initial de CD4 est à 290/mm<sup>3</sup> et la charge virale est à 180.000 copies/ml. A 17 mois, le patient est en rémission sur base d'une charge virale plasmatique indétectable (< 1,4 copies/ml) et d'un ADN viral dans les lymphocytes T CD4+ indétectable (< 0,65 copies/million de cellules). La culture ne permet pas de réactivation virale.

### Les messages

Pour le Pr R. Gupta (Londres), ce 2<sup>ème</sup> cas démontre déjà que le patient de Berlin n'est pas une anomalie et que le récepteur CCR5 est la porte d'entrée du virus. Est-ce pour autant une nouvelle option thérapeutique à

L'approche chimiothérapie/immunosuppression/allogreffe est lourde et risquée (6 patients décédés sur 7) sans compter qu'à peine 1% de la population est porteuse de la mutation CCR5Δ32.

grande échelle ?

Sûrement pas: l'approche chimiothérapie/immunosuppression/allogreffe est lourde et risquée (6 patients décédés sur 7) sans compter qu'à peine 1% de la population est porteuse de la mutation CCR5Δ32. Et en finale, le patient VIH+ peut survivre avec une bonne qualité de vie grâce à des ARV bien choisis (résistance, interactions...).

D'autres patients ont eu moins de chance, le bébé du Mississippi, le patient de Boston en rémission jusqu'à 9 mois etc. A cette même CROI, une équipe allemande<sup>2</sup> a présenté le pa-

tient de Düsseldorf, un homme de 49 ans, VIH+ avec une leucémie myéloïde aiguë traitée par allogreffe à partir d'un donneur 10/10 CCR5Δ32, en rémission depuis 3 mois sur base de la charge virale ARN et de l'ADN proviral.

Les auteurs jugent une rechute improbable. La suite à la prochaine CROI de Boston en mars 2020. ■

Références :

1.Gupta R, et al. CROI 2019;#29LB

2.Jensen BO, et al. CROI 2019;#394LB



**A LOUER:**

## CABINETS MÉDICAUX À REMICH

4 cabinets médicaux à louer dans futur Centre Médical Remich.

Disponible fin 2019

Situé  
34, route de l'Europe  
L-5501 Remich

Contact:  
Tél.: (+352) 780 290-452  
Email: ths@labo.lu  
www.cmremich.lu



## Allègement du traitement Les bithérapies confirment...

*Dans le traitement du VIH/sida, la volonté est d'alléger le schéma thérapeutique en passant de 3 à 2 antirétroviraux (ARV). Ne risque-t-on de perdre en efficacité en terme de suppression virale ? La réponse dans l'étude GEMINI qui compare le schéma 2 ARV incluant un inhibiteur d'intégrase au schéma 3 ARV chez des patients naïfs avec une charge virale < ou > 100.000 copies/mL et l'étude LAMIDOL qui évalue chez des patients expérimentés, un schéma à 2 ARV en traitement de maintenance. Les critères sont la charge virale plasmatique résiduelle et la taille du réservoir viral.*

Dr Claude Biéva

L'essai GEMINI<sup>1</sup> a inclus 1.433 patients naïfs avec une charge virale (CV) ARN-VIH  $\leq$  500.000 copies/mL, randomisés pour recevoir une bithérapie (2DR) dolutégravir + lamivudine (DTG + 3TC) ou une trithérapie (3DR) dolutégravir + ténofovir/emtricitabine (DTG + TDF/FTC). A S48, la proportion de patients avec une PCR négative (virémie plasmatique résiduelle) ne diffère pas entre les deux groupes (77% sous 2 DR vs 73% sous 3 DR), de même qu'aux visites préalables à S4 (34% vs 32%), S8 (52% vs 49%), S12 (60% vs 57%) et S16 (59% vs 56%). Mais les résultats changent si on prend en

compte la CV à l'inclusion: les patients avec une CV initiale < 100.000 copies/mL ont des taux de réponses similaires entre les deux bras (80% vs 79%), établissant la non infériorité du schéma 2 DR par rapport au 3 DR mais par contre, le schéma 2 DR est supérieur au schéma 3 DR (64% vs 52%) chez les patients avec une CV initiale > 100.000 copies/mL.

Cette distinction se marque également pour le délai médian d'obtention d'une PCR négative, égal à 57 jours dans les deux bras chez les patients avec une charge virale initiale <

100.000 copies/mL, mais de 113 jours sous bithérapie versus 169 jours sous trithérapie chez les patients avec une charge virale > 100.000 copies/mL.

### En traitement de maintenance

L'essai ANRS 167 LAMIDOL<sup>2</sup> multicentrique en un seul bras a évalué chez 100 patients le bénéfice de l'association DTG + 3TC en schéma de maintenance. Les critères sont 1/ la charge virale résiduelle en utilisant une méthode de mesure ultrasensible, 2/ la taille du réservoir cellulaire par PCR en temps réel et 3/ les concentrations plasmatiques des ARV. On n'observe pas de différences en termes de charge virale résiduelle (signal PCR négatif) par rapport à l'inclusion avec des valeurs respectives de 38%, 41% et 49% à J0, S24 et S48. La taille du réservoir viral ne varie pas non plus sur cette durée de 48 semaines. De même les concentrations plasmatiques (Cmin) sont également comparables entre les deux mesures. On note une corrélation significative entre la charge virale plasmatique et l'ADN viral du réservoir mais pas de corrélation entre les concentrations plasmatiques et la charge virale plasmatique.

### Avantages à une bithérapie

Pour les auteurs, ces données rassurent quant au choix d'une bithérapie incluant un inhibiteur d'intégrase, le dolutégravir, sur base de l'évolution de la charge virale plasmatique et de la taille du réservoir cellulaire.

Il reste à expliquer la supériorité du schéma 2DR sur le 3DR lorsque la CV initiale est > 100.000 copies/mL... ■

#### Références :

1. Underwood M, et al. CROI 2019;#490
2. Charpentier C, et al. CROI 2019;#491

Les patients diabétiques de type 2 peuvent espérer plus après la metformine

FlexTouch®	0,25 mg	€ 112,51
FlexTouch®	0,5 mg	€ 112,51
FlexTouch®	1 mg	€ 112,51

# NOUVEAU OZEMPIC®

## 1 FOIS PAR SEMAINE



**CONTRÔLE GLYCÉMIQUE SUPÉRIEUR**<sup>1,2,4†</sup>

Réduction d'HbA<sub>1c</sub> : -1,8% avec Ozempic® 1 mg vs -1,4% avec Trulicity® 1,5 mg<sup>2</sup>



**UNE PERTE DE POIDS SUPÉRIEURE ET DURABLE**<sup>1,4†,‡</sup>

Plus du double de perte de poids vs Trulicity®<sup>2</sup>



**BÉNÉFICES CV PROUVÉS**<sup>1,3\*</sup>

Réduction du risque CV de 26 %<sup>1,3\*\*</sup> (Critère composite primaire : mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal)

Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante : [info.nnbelux@novonordisk.com](mailto:info.nnbelux@novonordisk.com)

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

**Ozempic® 0,25 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 0,5 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 1 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 1 ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1), ADN). Ozempic 0,25 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,25 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution. Ozempic 0,5 mg : Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (injection). Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 7,4. **Indications** : Ozempic est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ; ou en association avec de autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'Ozempic. Toutefois, lors de l'initiation d'un traitement par Ozempic en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline en vue de réduire le risque d'hypoglycémie. **Oubli de dose** : Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Populations particulières : **Sujets âgés** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients  $\geq 75$  ans est limitée. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du sémaglutide 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** : Ozempic doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Ozempic ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés au sémaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée. **Liste des réactions indésirables rapportées lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme chez les patients diabétiques de type 2, incluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires** : La fréquence des réactions indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent** : Hypoglycémie (définie comme sévère (nécessitant l'aide d'une autre personne) ou symptomatique combinée à une glycémie < 3,1 mmol/l) en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, nausées, diarrhées. **Fréquent** : hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique (englobent : photocoagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréux, hémorragie vitreuse, cécité diabétique (peu fréquent), fréquence basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires), vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, éructation, flatulences, lithiase biliaire, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids. **Peu fréquent** : dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, réactions au site d'injection. **Rare** : réaction anaphylactique. **Essai de sécurité et d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans** : Dans une population à haut risque cardiovasculaire, le profil des réactions indésirables était similaire à celui observé dans les autres essais de phase 3a. **Description de certaines réactions indésirables** : **Hypoglycémie** : Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (1,2 % des patients, 0,03 événement/patient-année) ou à de l'insuline (1,5 % des patients, 0,02 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients, 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiantes. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : Des nausées sont survenues chez 17,0 % et 19,9 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide; des diarrhées sont apparues chez respectivement 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez respectivement 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez respectivement 3,9 % et 5 % des patients. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Les patients de faible poids corporel peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide. **Complications liées à la rétinopathie diabétique** : Un essai clinique sur 2 ans a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par sémaglutide (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence de traitement est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications liées à la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Lors d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur 4 807 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (1,7 %) et par les comparateurs (2,0 %). **Arrêt dû à un événement indésirable** : L'incidence de l'arrêt du traitement dû à des événements indésirables était de 6,1 % et 8,7 % chez les patients recevant respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide, versus 1,5 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement étaient de nature gastro-intestinale. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (par exemple rash au site d'injection, érythème) ont été rapportées par 0,6 % et 0,5 % des patients sous 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide respectivement. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. **Immunogénicité** : Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (1-2 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque** : Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 1 à 6 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16 % des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 bpm, contre 11 % des patients sous placebo après 2 ans de traitement. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : Ozempic 0,25 mg : EU/1/17/1251/002 (1 stylo + 4 aiguilles), Ozempic 0,5 mg (1 stylo + 4 aiguilles) : EU/1/17/1251/003, Ozempic 1 mg : EU/1/17/1251/005 (1 stylo + 4 aiguilles). **Date de mise à jour du texte** : 10/2018.

**Références** : 1. Ozempic® Résumé des Caractéristiques du Produit, Octobre 2018. 2. Pratley RE, Arora DR, Lingway I, et al. Sémaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Sémaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844. 4. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Sémaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41:258-266.

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde; GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist. † Les résultats s'appliquent à tous les essais SUSTAIN portant sur Ozempic® et qui comprenaient un placebo, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® et Lantus®. ‡ Ozempic® n'est pas indiqué pour la perte de poids. \* Dans SUSTAIN 6, Ozempic® a réduit le risque CV (mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal) par rapport au placebo chez des patients atteints d'un diabète de type 2 à haut risque CV traités par traitement standard. \*\* Lorsqu'il était ajouté à un traitement standard qui comprenait antidiabétiques oraux, insuline, antihypertenseurs, diurétiques et traitements hypoglycémiantes.

Nouveaux prix applicables à partir du premier juin 2019 avec nouvelles conditions de remboursement.



Ozempic® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark  
Système national de déclaration des effets indésirables  
Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be)  
Luxembourg : Direction de la Santé - [www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html](http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html)

BE190ZM00034 - AVR 2019



## RECHERCHE EN NUTRITION

# Impact de la consommation de protéines sur la biodisponibilité des caroténoïdes

*Une nouvelle étude scientifique dans le domaine de la nutrition, lancée au Luxembourg Institute of Health (LIH), nécessitera le recrutement de participants volontaires prêts à se soumettre temporairement à un régime alimentaire pauvre en fruits et légumes colorés. Dans ce projet de recherche il s'agit de comprendre comment notre corps pourrait arriver à mieux absorber les caroténoïdes, des pigments végétaux qu'on pense être très bénéfiques pour notre santé.*

*Mohammed Iddir et Dr Torsten Bohn  
Department of Population Health, Luxembourg Institute of Health*

Les caroténoïdes sont des composés organiques qui appartiennent à la famille chimique des terpénoïdes. Ils sont produits dans de nombreuses plantes et certains champignons. Ces pigments végétaux sont notamment responsables de la coloration rouge et orange des fruits et des légumes tels que les tomates, les carottes et les oranges. Ils sont également présents dans les légumes à feuilles comme les épinards ou le chou frisé<sup>1</sup>.

Les caroténoïdes, comme la bêta-carotène par exemple, sont principalement connus en tant que constituants à partir desquels le corps synthétise la vitamine A. De nombreuses études suggèrent que les caroténoïdes ont d'autres effets favorables sur la santé. Leur apport et leur concentration dans les tissus humains ont été associés à une incidence réduite de développer des maladies chroniques<sup>2</sup>, comme le diabète<sup>3</sup>, les maladies cardiovasculaires<sup>4</sup>, certaines maladies oculaires<sup>5</sup>, ainsi que certains types de cancer<sup>6</sup>.

### Absorption limitée des caroténoïdes

Les caroténoïdes sont absorbés par les cellules intestinales au cours de la digestion, et ensuite transportés par la circulation sanguine pour atteindre les organes et tissus<sup>7</sup>. L'absorption est cependant incomplète, car les caroténoïdes ne présentent pas une biodisponibilité optimale. Ce sont des molécules lipophiles et ainsi hydrophobes, c'est-à-dire non miscibles à l'eau. Leur assimilation dépend donc de leurs propriétés chimiques mais également du milieu environnant, notamment de la composition des aliments ingérés simultanément lors d'un repas<sup>8</sup>. Il est intéressant d'étudier comment certaines combinaisons alimentaires pourraient positivement influencer la biodisponibilité des caroténoïdes.

Dans une nouvelle étude conduite au *Department of Population Health du LIH*, les chercheurs s'intéressent aux protéines susceptibles d'aider à la solubilisation et à l'absorption des caroténoïdes contenus dans les aliments.

Cette étude pourrait donner des indications pour un régime permettant une meilleure absorption des caroténoïdes. Ceci serait en particulier bénéfique pour les personnes ne consommant pas assez de vitamine A issue de la viande, comme les végétariens et les végétaliens, mais aussi les personnes vivant dans des pays peu industrialisés où la consommation de viande est relativement limitée, ou encore les sujets touchés par des problèmes gastro-intestinaux, sécrétant de façon insuffisante les enzymes de digestion et les sels biliaires nécessaires pour métaboliser les caroténoïdes.





Caroténoïdes – alliés riches avec de nombreux bienfaits pour l'organisme.

## Caroténoïdes et protéines – étude CAROPROT

La nouvelle étude, nommée CAROPROT, sera menée sur des sujets humains. Le projet a obtenu un financement CORE du Fonds National de la Recherche (FNR) et un avis favorable du Comité National d'Éthique de Recherche du Luxembourg (CNER). Il sera conduit en étroite collaboration entre deux unités du Department of Population Health du LIH: la *Epidemiology and Public Health Research Unit* et le *Clinical and Epidemiological Investigation Centre* (CIEC).

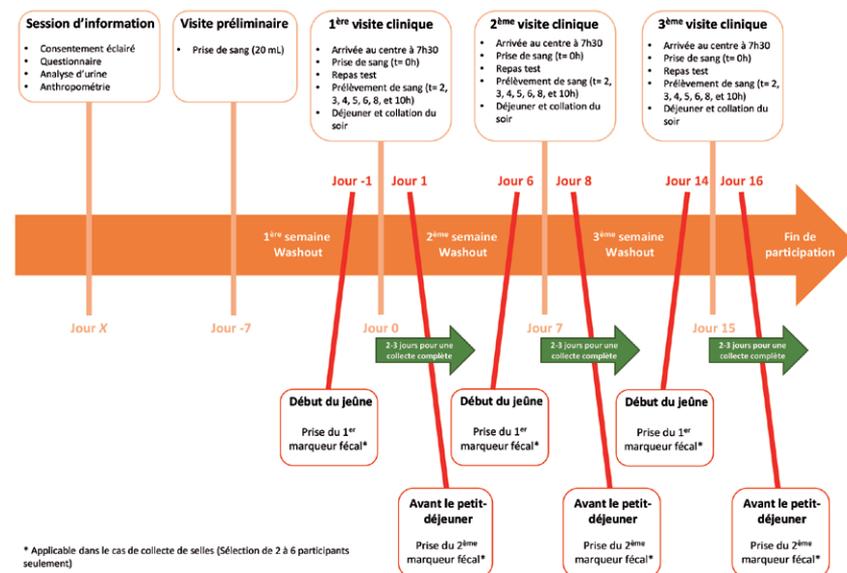


Schéma représentatif du programme des participants pendant la phase d'essai du projet CAROPROT

Le projet CAROPROT s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle les protéines pourraient aider à émulsifier les caroténoïdes pendant la digestion. Les protéines se sont révélées être des émulsifiants efficaces, possédant à la fois des parties hydrophobes et hydrophiles dans leur structure moléculaire. Elles peuvent ainsi avoir des propriétés tensioactives favorisant la formation de petites gouttelettes lipidiques appelées micelles<sup>9</sup>. Jusqu'à présent, l'effet de l'interaction des protéines avec les caroténoïdes au cours de la digestion, de l'absorption et de la biodistribution sur la biodisponibilité des caroténoïdes n'a jamais été étudié en détail.

Dans des expériences *in vitro*, des chercheurs du LIH ont pu observer que les caroténoïdes digérés avec du lait entraînaient une bioaccessibilité plus élevée par rapport aux caroténoïdes digérés avec de l'huile, ce qui – selon l'hypothèse émise – était due à l'influence des protéines émulsionnantes pendant la digestion<sup>10</sup>. Bien que les expériences *in vitro* représentent un bon point de départ, elles ne peuvent pas prédire les conditions *in vivo*. Pour valider les résultats expérimentaux obtenus, les chercheurs envisagent

une étude nutritionnelle avec des sujets humains soumis à une alimentation contrôlée pendant quelques semaines. Différents examens seront conduits sur ces sujets et des échantillons biologiques seront prélevés pour être analysés en laboratoire.

Tout d'abord différents types et concentrations de protéines seront testés et comparés dans des tests *in vitro*. Deux conditions seront ensuite sélectionnées pour l'essai sur l'humain. L'objectif principal de l'étude sera d'évaluer l'influence de la consommation simultanée de deux sources de protéines différentes sur la biodisponibilité des caroténoïdes alimentaires. La concentration plasmatique des caroténoïdes et la cinétique d'absorption seront déterminées<sup>11</sup>. Sur accord de certains sujets, une collecte d'échantillons fécaux complets sera effectuée pour analyser la composition du microbiote intestinal et les métabolites des caroténoïdes contenus dans les selles, car ces derniers pourraient être bioactifs.

## Recrutement de participants

Vingt-quatre hommes originaires ou résidents des environs du Luxembourg devront être recrutés pour l'étude

CAROPROT. Les sujets volontaires doivent être en bonne santé, non-fumeurs, âgés entre 20 et 50 ans et ne répondre à aucun point de la liste de critères d'exclusion. Des femmes ne peuvent pas être incluses dans l'étude en raison d'un possible impact du cycle menstruel sur les paramètres mesurés. Plus de détails sur les critères d'inclusion et le déroulement de l'étude se trouvent dans l'encart ci-dessous.

## Appel à participation

Le LIH recrute des personnes volontaires pour participer à l'étude CAROPROT. Cette étude s'adresse exclusivement à des personnes de sexe masculin en bonne santé et âgées entre 20 et 50 ans. Certains critères d'exclusion ont été définis. Des hommes avec un indice de masse corporelle (IMC) de  $> 30 \text{ kg/m}^2$  et/ou suivant un régime végétalien et/ou étant sous traitement médical continu et/ou ayant une consommation fréquente d'alcool ( $> 2$  verres par jour) ne seront pas éligibles. De même, des sujets ayant certaines intolérances ou allergies alimentaires ou prenant régulièrement des compléments alimentaires seront exclus de l'étude.

L'intervention se compose de trois visites cliniques d'une durée d'environ 11 h chacune. Les sujets devront se rendre au Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du LIH à Strassen. Au programme: un petit-déjeuner riche en caroténoïdes, des prélèvements sanguins au cours de la journée (cathéter) et un bilan médical. Les participants devront également suivre un régime bas en fruits et légumes riches en caroténoïdes durant trois semaines.

La participation sera indemnisée avec 300 euros à la fin de l'étude. Le bilan médical est gratuit et les résultats seront communiqués aux participants par écrit.



*Protéines en poudre - amélioreraient-elles l'absorption des caroténoïdes ?*

Les personnes souhaitant avoir plus d'informations ou participer à l'étude pourront prendre contact avec les personnes responsables mentionnées ci-après.

**Jean-Yves Ferrand**

**Infirmier de recherche coordinateur**

**Tél.: (+352) 26 970 933**

**E-mail: jean-yves.ferrand@lih.lu**

**Dr Torsten Bohn**

**Investigateur principal**

**Tél.: (+352) 26 970 394**

**E-mail: torsten.bohn@lih.lu**

### Références:

1. Biehler, E.; Alkerwi, A.; Hoffmann, L.; Krause, E.; Guillaume, M.; Lair, M. L.; Bohn, T. Contribution of violaxanthin, neoxanthin, phytoene and phytofluene to total carotenoid intake: Assessment in Luxembourg. *J Food Comp Anal* 2012, 25, 56-65.
2. Bohn, T. Carotenoids, chronic disease prevention and dietary recommendations. *Int J Vitam Nutr Res* 2018, 1-10.
3. Perry, J. R.; Ferrucci, L.; Bandinelli, S.; Guralnik, J.; Semba, R. D.; Rice, N.; Melzer, D.; Saxena, R.; Scott, L. J.; McCarthy, M. I.; Hattersley, A. T.; Zeggini, E.; Weedon, M. N.; Frayling, T. M. Circulating beta-carotene levels and type 2 diabetes-cause or effect? *Diabetologia* 2009, 52 (10), 2117-2121.
4. Buijsse, B.; Feskens, E. J.; Schlettwein-Gsell, D.; Ferry, M.; Kok, F. J.; Kromhout, D.; de Groot, L. C. Plasma carotene and alpha-tocopherol in relation to 10-y all-cause and cause-specific mortality in European elderly: the Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action (SENECA). *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 82 (4), 879-886.
5. Wu, J.; Cho, E.; Willett, W. C.; Sastry, S. M.; Schaumberg, D. A. Intakes of lutein, zeaxanthin, and other carotenoids and age-related macular degeneration during 2 decades of prospective follow-up. *JAMA ophthalmology* 2015, 133 (12), 1415-24.
6. Shareck, M.; Rousseau, M.-C.; Koushik, A.; Siemiatycki, J.; Parent, M.-E. Inverse association between dietary intake of selected carotenoids and vitamin C and risk of lung cancer. *Front. Oncol.* 2017, 7, 23.
7. Bohn, T.; Desmarchelier, C.; El, S. N.; Keijer, J.; van Schothorst, E.; Ruhl, R.; Borel, P. beta-Carotene in the human body: metabolic bioactivation pathways - from digestion to tissue distribution and excretion. *Proc Nutr Soc* 2019, 78 (1), 68-87.
8. Bohn, T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2008, 4 (4), 240-258.
9. Iddir, M.; Degerli, C.; Dingeo, G.; Larondelle, Y.; Bohn, T. Whey protein isolate modulates beta-carotene bioaccessibility under selective simulated gastro-intestinal digestion conditions. *Food Chem* 2018, in press.
10. Corte-Real, J.; Richling, E.; Hoffmann, L.; Bohn, T. Selective factors governing in vitro beta-carotene bioaccessibility: negative influence of low filtration cutoffs and alterations by emulsifiers and food matrices. *Nutr. Res.* 2014, 34 (12), 1101-1110.
11. Corte-Real, J.; Guignard, C.; Gantenbein, M.; Chioti, A.; Burgard, K.; Hoffmann, L.; Richling, E.; Bohn, T. No influence of supplemental dietary calcium intake on the bioavailability of spinach carotenoids in humans. *Br. J. Nutr.* 2017, 117, 1560-1569.

# Traitement 3-en-1 de la BPCO,<sup>1-3</sup> une maladie des voies distales<sup>3</sup>

Dipropionate de béclométazone /  
fumarate de formotérol /  
glycopyrronium



## Trimbow®

## La seule triple association fixe extrafine<sup>1</sup> pour le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par<sup>1</sup>:

NOUVEAU

LABA/LAMA

ICS/LABA + LAMA  
ou LABA/LAMA + ICS

ICS/LABA

LABA = bêta-2-agoniste de longue durée d'action  
LAMA = antagoniste muscarinique de longue durée d'action  
ICS = corticostéroïde inhalé

### Aussi disponible en tri-pack<sup>4</sup>

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Trimbow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométazone (beclometazone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formoterol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométazone (beclometazone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formoterol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP complet. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et les exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : Adultes : La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. **Populations particulières :** Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). Insuffisance rénale : Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation de Trimbow ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). Insuffisance hépatique : En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). Population pédiatrique : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Mode d'administration : Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. Il sera recommandé au patient de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans javaler ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubriques 4.4 et 6.6 du RCP complet). L'inhalateur est muni d'un compteur indiquant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **EFFETS INDESIRABLES :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec Trimbow ont été la candidose buccale (survenue chez 0,8 % des sujets exposés), qui est un risque connu avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 %), déjà décrite avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 %), effet connu des anticholinergiques. **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Le programme de développement clinique de Trimbow a été mené chez des patients atteints de BPCO modérée, sévère ou très sévère. Au total, 3 346 patients ont été traités en administrations répétées par l'association dipropionate de béclométazone / fumarate de formotérol dihydraté / glycopyrronium 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (il ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent : Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale<sup>1</sup>, infection des voies urinaires<sup>1</sup>, rhinopharyngite<sup>1</sup>. Peu fréquent : Grippe<sup>1</sup>, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne<sup>1</sup>, sinusite<sup>1</sup>, rhinite<sup>1</sup>, gastroentérite<sup>1</sup>, candidose vulvovaginale<sup>1</sup>. Rare : Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent : Granulopénie<sup>1</sup>. Très rare : Thrombopénie<sup>1</sup>. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent : Dermatite allergique<sup>1</sup>. Rare : Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare : Inhibition des fonctions surrénales<sup>1</sup>. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare : Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent : Impatiences<sup>1</sup>. Fréquence indéterminée : Hyperactivité psychomotrice<sup>1</sup>, troubles du sommeil<sup>1</sup>, anxiété<sup>1</sup>, syndrome dépressif<sup>1</sup>, agression<sup>1</sup>, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)<sup>1</sup>. Rare : Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalée. Peu fréquent : Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie<sup>1</sup>, hypoesthésie<sup>1</sup>. Rare : Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée : Vision floue<sup>1</sup> (voir également rubrique 4.4 du RCP complet). Très rare : Glaucome<sup>1</sup>, cataracte<sup>1</sup>. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Inflammation de la trompe d'Eustache<sup>1</sup>. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie<sup>1</sup>, palpitations. Rare : Angor (stable et instable), extrasystoles ventriculaires<sup>1</sup>, tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hyperhémie<sup>1</sup>, bouffée vaso-motrice<sup>1</sup>, hypertension artérielle. Rare : Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent : Dysphonie. Peu fréquent : Toux, toux productive<sup>1</sup>, irritation de la gorge, épistaxis<sup>1</sup>. Rare : Bronchospasme paradoxal<sup>1</sup>, douleur oropharyngée, érythème pharyngé, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare : Dyspnée<sup>1</sup>. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent : Diarrhée<sup>1</sup>, bouche sèche, dysphagie<sup>1</sup>, nausées<sup>1</sup>, dyspepsie<sup>1</sup>, sensation de brûlure des lèvres<sup>1</sup>, caries dentaires<sup>1</sup>, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : Rash<sup>1</sup>, urticaire<sup>1</sup>, prurit<sup>1</sup>, hyperhidrose<sup>1</sup>. Rare : Angioedème<sup>1</sup>. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent : Contractions musculaires, myalgie, extrémités douloureuses<sup>1</sup>, douleur musculosquelettique du thorax<sup>1</sup>. Très rare : Retard de croissance<sup>1</sup>. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare : Dysurie<sup>1</sup>, rétention urinaire, néphrite<sup>1</sup>. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent : Fatigue<sup>1</sup>. Rare : Asthénie. Très rare : Œdèmes périphériques<sup>1</sup>. **Investigations :** Peu fréquent : Protéine C-réactive augmentée<sup>1</sup>, numération plaquettaire augmentée<sup>1</sup>, acides gras libres augmentés<sup>1</sup>, insuline sanguine augmentée<sup>1</sup>, acidocétose<sup>1</sup>, diminution de la cortisolémie<sup>1</sup>. Rare : Augmentation de la pression artérielle<sup>1</sup>, diminution de la pression artérielle<sup>1</sup>. Très rare : Diminution de la densité osseuse<sup>1</sup>. **Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow.** Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : dipropionate de béclométazone : pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. formotérol : hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractions musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique, glycopyrronium : glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **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 - EUROSATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles. Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be). E-mail: [adversedrugreactions@afag-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afag-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>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermio 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 23 janvier 2019.

RÉFÉRENCES : 1) SmPC Trimbow. 2) <http://www.ema.europa.eu/ema/> 3) GOLD report 2019. 4) <https://cns.public.lu/fr/legislations/textes-coordonnes/liste-positive.html>.

**Chiesi**  
People and ideas for innovation in healthcare

## Implants mammaires macro-texturés retirés du marché français: **sécurité sanitaire ou excès de zèle ?**

*Le 2 avril dernier, une décision isolée de l'Agence Nationale Française de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) faisait la une des médias. Et pour cause: il s'agissait d'interdire ni plus ni moins du marché français, l'ensemble des prothèses mammaires macro-texturées du jour au lendemain. Cette décision plongeait ainsi brutalement l'ensemble des patientes porteuses d'implants mammaires ainsi que leurs proches dans un état de panique généralisé, qui n'est pas sans rappeler le climat de méfiance hérité sur le sujet depuis l'affaire PIP. Car en effet, en toile de fond de cette nouvelle décision aussi bruyante soit-elle, se dessine bel et bien l'ombre de l'épisode non moins médiatique mais ô combien plus important: le scandale PIP (Poly Implant Prothese). Pour expliquer cette prise de position subite de l'ANSM, rappelons les événements marquants qui ont permis l'émergence du scandale PIP.*

*Docteur Olivier Jean-Baptiste*

### 2010: Le Scandale PIP

En mars 2010, la firme française PIP est placée en liquidation judiciaire. Les délits de tromperie aggravée, escroquerie, publicité mensongère, mise en danger de la vie d'autrui, non-présence de marquage CE sont alors autant de motifs de poursuites judiciaires.

La société a en effet commercialisé depuis 2004, 100.000 implants mammaires siliconés par an.

On estime dans le monde à près de 400.000 femmes, porteuses d'implants mammaires de marque PIP. Le taux de défaillance de ces implants est estimé à plus de 25%. En cause: la présence d'un gel artisanal non-conforme à la place du gel de silicone traditionnel qui constitue le produit de remplissage des implants.

A partir de 2005, les premières plaintes contre PIP sont déposées. Dans le viseur: un taux de rupture précoce anormalement élevé observé par plusieurs chirurgiens britanniques. (On admet de manière générale un taux de rupture spontanée de 8,7% à 10 ans).

En France, c'est en 2006 que pour la première fois les pouvoirs publics sont avertis à travers des signalements déposés en vain par des chirurgiens français auprès de l'ANSM (anciennement AFSSAPS).

Il faudra plus d'un an pour que l'organisme d'état se mobilise, et organise enfin un contrôle inopiné chez PIP, conduisant à la mise en lumière d'un des plus gros scandales mondiaux de santé publique.

C'est précisément ce délai de réaction

et cette inertie qui a valu à l'AFSSAPS une condamnation en janvier 2019, par la justice française, reconnaissant ainsi une responsabilité de l'État dans cette affaire.

Il a ainsi été reproché à l'agence française de ne pas avoir pris les mesures de contrôle et d'investigations nécessaires entre avril et décembre 2009. Le tribunal retint que les données de vigilance pour l'année 2008, qui avaient fait apparaître une augmentation significative des incidents, auraient pu être traitées utilement à compter du mois d'avril 2009, date à laquelle ces incidents ont été portés à sa connaissance. L'AFSSAPS, entre avril et décembre 2009 se serait fautivement abstenue d'agir et aurait, par la suite, engagé la responsabilité de l'État en matière de police sanitaire.



Voici le contexte qui a présidé à cette récente décision et avec lequel l'ANSM a dû composer lorsqu'en novembre 2018, un consortium international de journalistes soulève le non moins brulant dossier des «Implants Files».

## Un Cancer Rare: Le Lymphomes Anaplasique à Grandes Cellules

Dans ce vaste dossier des «Implant Files», il est reproché aux implants mammaires d'être à l'origine de cas de cancers du sein rares: des cas de Lymphomes Anaplasique à Grandes Cellules. (LAGC). Ceux-ci représentent 1% des lymphomes non hodgkiniens.

Le lymphome anaplasique à grandes cellules est une entité de diagnostic histo-pathologique difficile, dont la pathogénie reste débattue. Si pour certains auteurs, elle serait d'origine multi-factorielle, la grande majorité considère une réaction inflammatoire chronique à corps étranger (à l'implant mammaire en l'espèce) comme étant à l'origine de son développement.

Le premier cas de LAGC est décrit en 1997 par Keech et Creech.

A ce jour, 656 cas de LAGC sont recensés à travers le monde, responsables de 17 décès.

Reste aux autorités sanitaires du Grand Duché et de nos voisins la tâche rendue à présent délicate de se prononcer quant au maintien ou non d'autorisations de ces implants anatomiques macro-texturés sur notre marché.

Les cas français représentent 8% de ces cas mondiaux de LAGC (56 cas) tandis que la Belgique et l'Allemagne recensent respectivement 10 et 7 cas. Si les cas de LAGC sont diagnostiqués et enregistrés de manière de plus en plus rigoureuse, l'incidence de cette pathologie reste pour autant difficile à évaluer. Ainsi si l'on considère que dans le monde, entre 6 à 10 millions de femmes sont porteuses d'implants mammaires, l'incidence de cette maladie serait alors estimée mathématiquement à 1 cas pour 10.000 à 15.000 patientes (soit 0,006 à 0,01%). Néanmoins, à ce mode de calcul simpliste, des pondérations sont à apporter.

## Implants Mammaires et Risque de LAGC

En effet, les données épidémiologiques ne retrouvent aucun cas de LAGC sur implants lisses. (Implants dont l'enveloppe est parfaitement lisse à contrario des implants texturés dont la surface est plus rugueuse afin de pouvoir «se fixer» aux tissus qui l'entourent). A l'exception de patientes qui auraient bénéficié au préalable d'une implantation par implant texturés puis par implants lisses, tous les cas de LAGC ont été diagnostiqués sur implants texturés.

Une distinction doit alors être faite entre les implants dits micro-texturés (dont la texture de la paroi est si fine qu'elle se rapproche de celle des implants lisses; des implants dits macro-texturés dont l'enveloppe est plus épaisse agissant tel un effet velcro).

Ces implants macro-texturés ont le plus souvent une forme anatomique et sont pour cela particulièrement utilisés en reconstruction mammaire (après mastectomie) car ils reproduisent plus

naturellement la forme du sein. Cet effet velcro est alors spécifiquement recherché de manière à ce que l'implant se fixe aux tissus et ne tourne pas sur lui-même, prévenant ainsi un risque de déformation secondaire du sein qui n'existe pas avec des implants simplement ronds; ceux-ci rendant des résultats moins naturels.

Ces implants macrotexturés sont sur-représentés dans les cas de LAGC puisque responsables de 70% à 85% des cas de LAGC selon les séries.

Si l'on considère alors les cas de LAGC rapportés au seul sous-groupe de femmes portant des implants texturés, l'estimation de l'incidence corrigée serait plutôt évaluée à 1 cas pour 2.832 patientes (soit 0,03%).

Ces données ont été pointées du doigt depuis plusieurs mois et notamment en février 2019 au cours de l'audition d'experts internationaux organisée par l'ANSM.

L'avis du comité a été publié dans la foulée précisant que «dans le cadre de la chirurgie reconstructrice, l'utilisation des implants texturés n'était pas indispensable mais demeurait indiquée dans un certain nombre de situations dans lesquelles la texture de l'implant constituait un bénéfice avéré en termes de forme anatomique, de stabilité, d'expansion tissulaire et de réduction du risque de la capsulite rétractile.»

## Implants mammaires anatomiques et macro-texturés interdits

Le comité d'experts internationaux réunis en février 2019, concluait que la plus grande prudence devait être réservée aux implants mammaires macro-texturés. Le comité ne recommandait toutefois pas d'explantation

préventive de ces implants texturés ni de retrait du marché.

Pour autant, force est de constater que l'ANSM a décidé de manière autoritaire et sans autre forme de concertation de ne pas suivre l'avis des experts, avis qu'elle avait pourtant sollicité de sa propre initiative.

Cette prise de position, reste sur le plan international tout à fait isolée puisqu'aucun autre organisme de sécurité sanitaire n'a pris une telle décision, pas même la FDA américaine (*Food and Drug Administration*), pays dans lequel on recense pourtant 257 cas de LAGC dont 5 décès.

Cette interdiction s'étend à 7 marques d'implants mammaires sans aucune distinction et concerne l'ensemble des implants macro-texturés et donc de forme anatomique.

A ce niveau de risque, la violence et l'instantanéité d'une telle décision prise dans la hâte et sous la pression médiatique interroge. En effet, n'avons nous jamais eu écho, par exemple, d'une telle position de l'ANSM sur le risque de cancer de l'endomètre induit par la prise de Tamoxifène, traitement prescrit largement dans le cancer du sein ?

Si l'ANSM avait voulu réagir afin de se prémunir d'éventuels griefs d'inaction, lesquels lui ont été reprochés par le passé, elle ne s'y serait sûrement pas prise autrement.

Car bien évidemment, le contexte franco-français du scandale PIP donne un écho tout particulier à cette nouvelle révélation médiatique de maladie rare. Ainsi, neuf ans après le scandale PIP, difficile de ne pas voir aujourd'hui dans cette nouvelle position radicale de l'ANSM, la réponse qui aurait dû être prise dès 2008, mais qui aujourd'hui face au risque de LAGC, paraît totalement prématurée et disproportionnée.

Cette décision est mauvaise puisqu'elle prive de fait les patientes françaises, candidates à une reconstruction mammaire après le traite-

## On estime dans le monde à près de 400 000 femmes, porteuses d'implants mammaires de marque PIP.

ment d'un cancer d'une possibilité de reconstruction mammaire par une technique simple par implant anatomique, dont les mensurations et la forme sont adaptées en fonction des mensurations du sein controlatéral.

Les patientes souhaitant être reconstruites ainsi, n'auront à présent en France, plus que l'unique choix de voir leur sein reconstruit avec une forme ronde, créant ainsi le plus souvent une asymétrie majeure.

Cette décision est mauvaise car elle laisse planer le doute sur l'influence supposée auprès de l'ANSM d'un certain «*lobbying chirurgical*» selon lequel des techniques de reconstructions mammaires sans implant (méthodes autologues qui sont néanmoins plus lourdes et qui ne sont pas accessibles à toutes les patientes, bien que parfois parfaitement indiquées) seraient meilleures.

Cette décision est mauvaise car elle ne respecte pas les principes élémentaires de l'«*evidence based medicine*», elle ne repose sur aucun substrat scientifique clairement établi et indiscutable statistiquement.

Cette décision est grave car elle ravive un climat de défiance des patientes vis à vis des produits de santé et plus largement du corps médical. Cette annonce replonge de manière brutale les patientes dans le stress post traumatique de l'affaire PIP, qui pourtant n'a pas de commune mesure en terme de santé publique avec le risque de LAGC. Cette décision est grave car prise dans l'urgence de l'injonction médiatique, elle révèle l'influence nuisible de certains médias sur une réflexion scientifique posée, réfléchie et étayée au profit d'une réflexion empreinte d'émotions et d'instantanéité.

Enfin, pour nous autres voisins, et européens, cette décision est mauvaise et

embarrassante car les conséquences et les craintes qu'elle génère auprès de nos patientes dépassent les frontières et impactent nos choix thérapeutiques.

Aux effets de manche dogmatiques de l'ANSM nous aurions probablement préféré une réflexion pertinente sur la nécessaire surveillance des patientes porteuses d'implants mammaires, sur la mise en garde des effets secondaires rares de certains implants texturés ainsi que sur la création d'un registre central national des prothèses mammaires à l'image d'autres pays européens comme le Danemark.

## Conclusion

De toute évidence, afin de ne pas réitérer les errements du passé, l'ANSM s'est pressée d'apporter une réponse face aux injonctions publiques et médiatiques. Mais comme souvent, les décisions prises dans la hâte et sous la contrainte ne sont pas toujours les meilleures: pécher par défaut de surveillance et négligence est une chose, l'ANSM à déjà été condamnée pour cela. Mais pécher par excès de précaution en ouvrant largement le parapluie n'est pas non plus à la hauteur de ce que l'on est en droit d'attendre d'un tel organisme de santé publique.

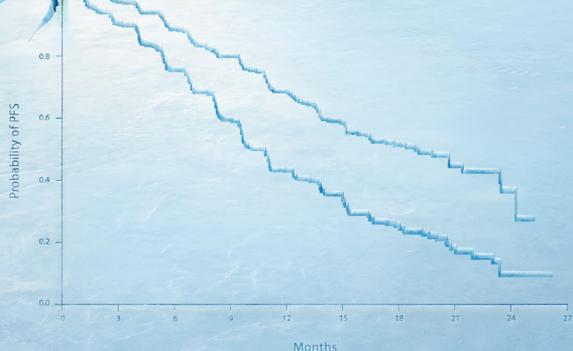
Reste aux autorités sanitaires du Grand Duché et de nos voisins la tâche rendue à présent délicate de se prononcer quant au maintien ou non d'autorisations de ces implants anatomiques macro-texturés sur notre marché.

Gageons que cette décision sera prise en adéquation avec les données scientifiques actuelles en dehors de toute polémique ou mimétisme. ■

*Docteur Olivier Jean-Baptiste  
Chirurgie du Sein  
Institut du Sein, 121 A Route d'Ar-  
lon L1150 Luxembourg  
Centre Hospitalier de Luxembourg.  
Site Clinique d'Eich; Unité de Chirurgie  
Plastique et Reconstructrice.  
Contact: dr.jbolivier@gmail.com*

# NOW APPROVED FOR FIRST-LINE ADVANCED EGFRm NSCLC

Prix hôpital 80 mg x 30 cp 6.100€  
40 mg x 30 cp 6.100€



## FIRST-LINE TAGRISSO® GROUNDBREAKING EFFICACY

**18.9 vs 10.2**  
months median PFS  
for gefitinib/erlotinib ( $P < 0.0001$ )  
in the FLAURA study<sup>1,2</sup>

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

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

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

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

\*Remarque: L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 4.0. ECG: Electrocardiogramme; QTc: Intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque. **Populations pharmacocinétiques** Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique du patient (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance hépatique** En se fondant sur des études cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de population, aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite normale supérieure [LSN] et aspartate aminotransférase (ASAT) ≤ LSN ou bilirubine totale ≤ 1,0 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT). La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, l'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale** Aucune étude clinique n'a été conduite pour évaluer spécifiquement l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine [CLcr] < 15 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Ce médicament est administré par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché. Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, le comprimé peut dans un premier temps être dispersé dans 50 ml d'eau non gazeuse. Le comprimé doit être mis sans être écrasé, dans l'eau, remué jusqu'à dispersion et la dispersion obtenue immédiatement bu. Une demi-verre d'eau additionnel doit être ajouté afin de s'assurer qu'un résidu ne reste et être ensuite immédiatement bu. Aucun autre liquide ne doit être ajouté. Si une administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le processus peut être décrit précédemment doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 ml pour la dispersion initiale et de 15 ml pour le rinçage des résidus. Les 30 ml de liquide obtenu doivent être administrés conformément aux instructions du fabricant de la sonde nasogastrique et de des rinçages appropriés à l'eau. La dispersion et les résidus doivent être administrés au plus tard 30 minutes après avoir mis le comprimé dans l'eau. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' ou dont pas être toléré en association avec TAGRISSO (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance. **Études chez les patients présentant un CBNPC positif pour une mutation EGFR.** Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à TAGRISSO de 1142 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules positif pour une mutation EGFR. Ces patients ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans deux études randomisées de Phase 3 (FLAURA, première ligne ou plus) et TAGRISSO, deuxième ligne uniquement, deux études mono-bras (AURA2 et AURA3, deuxième ligne ou plus), et une étude de Phase 1 (AURA1, première ligne ou plus) (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (49 %) et les rashs (47 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 et grade 4 survenus dans les deux études était respectivement de 9,7 % et 0,9 %. Chez les patients traités par TAGRISSO à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 2,1 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,3 % des patients. Les patients avec des antécédents médicaux de PID, PID médicamenteuse, pneumopathie radiologique ayant reçu un traitement par des stéroïdes, ou les patients avec une PID cliniquement à l'aveugle ont été exclus des études cliniques. Les patients avec des anomalies cliniquement significatives du rythme et de la conduction cardiaque, tels que mesurés par un électrocardiogramme (ECG) au repos, ont été exclus de ces études. La FEVG des patients a été évaluée à l'inclusion puis toutes les 12 semaines. Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables ont été répartis par catégorie de fréquence dans le Tableau 2. En se basant, lorsque c'est possible, sur l'incidence des événements indésirables comparables survenus chez les 1142 patients atteints d'un CBNPC et positif à une mutation EGFR qui ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans les études FLAURA, AURA3, AURA2 et AURA1. Les effets indésirables sont présentés selon la classification par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention CIOMS III et est définie de la manière suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

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

\* Il s'agit de données cumulatives des études FLAURA et AURA (AURA, AURA2, AURA3 et AURA1); seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO dans le cadre du traitement qui leur a été attribué sont résumés. <sup>b</sup> Classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE/CTC), version 4.0. <sup>c</sup> Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants: pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire. <sup>d</sup> Événements de grade 3 (fatal) selon la classification CTCAE ont été rapportés. <sup>e</sup> Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants: kératite, kératite ponctuée, érosion de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen. <sup>f</sup> Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants pour les E de type rash: rash généralisé, rash érythémateux, rash maculo-éruption, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash pustuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux, rash folliculaire, érythème, folliculite, acné, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption médicamenteuse, érosion cutanée. <sup>g</sup> Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants: sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérose, eczéma, xérodémie. <sup>h</sup> Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants: anomalies du lit unguéal, inflammation du lit unguéal, infection du lit unguéal, coloration anormale des ongles, pigmentation des ongles, anomalies au niveau des ongles, toxicité unguéale, dystrophie unguéale, infection unguéale, striures unguéales, onychodystrophie onychodysplasie onychomadose, onychomalacia, périonyx. <sup>i</sup> Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants: prurit, prurit généralisé, prurit des paupières. <sup>j</sup> Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTc > 500 ms. <sup>k</sup> Représente l'incidence des résultats de laboratoire, et non pas des événements indésirables rapportés. Les résultats de sécurité dans les études mono-bras de Phase 2 AURA2 et AURA3 étaient en général cohérents avec ceux observés dans le bras TAGRISSO d'AURA3. Aucune toxicité non attendue ou supplémentaire n'a été observée et les événements indésirables correspondant en termes de nature, de sévérité et de fréquence. Description d'effets indésirables sélectionnés: **Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)** Dans les études FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 10,4 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,8 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,8 % chez les patients non asiatiques. Le délai médian de survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse était de 85 jours (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Allongement de l'intervalle QTc** Sur les 1142 patients des études FLAURA et AURA traités par TAGRISSO 80 mg, 0,9 % des patients (n = 10) ont présenté un QTc supérieur à 500 ms, et 3,6 % des patients (n = 41) ont présenté une augmentation de plus de 60 ms par rapport au QTc de référence. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique portant sur TAGRISSO a prédit une augmentation concentration-dépendante de l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme en relation avec l'intervalle QTc n'a été rapporté dans les études FLAURA et AURA (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Effets gastro-intestinaux** Dans les études FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 49 % des patients parmi lesquels 39 % étaient des événements de grade 1, 8,0 % de grade 2 et 1,2 % de grade 3; aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 2,9 % des patients et une interruption du traitement chez 1,4 %. Un événement (0,1 %) a conduit à un arrêt. Dans FLAURA et AURA3, le délai médian de survenue était de 19 jours et 22 jours, respectivement, et la durée médiane des événements de grade 2 était de 19 jours et 6 jours, respectivement. **Événements hématologiques** Chez les patients traités par TAGRISSO, les nombres médians de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont diminué en début de traitement, ils se sont stabilisés avec le temps puis sont restés au-dessus de la limite inférieure de la normale. Des événements indésirables de type leucopénie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie ont été rapportés; la plupart de ces événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont entraîné d'interruption de traitement. **Personnes âgées** Dans FLAURA et AURA3 (n = 1142), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 13 % étaient âgés de 75 ans et plus. Comparé aux sujets plus jeunes (< 65 ans), les personnes âgées de > 65 ans ont rapporté davantage d'effets indésirables ayant conduit à des modifications de dose du médicament à l'étude (interruption du traitement ou diminution de dose) (13,4 % versus 7,6 %). Les types d'événements indésirables rapportés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (13,4 % versus 9,3 %). Dans l'ensemble, aucune différence déficitaire n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de Phase 2 AURA. **Poids faible** Les patients avec un faible poids (< 50 kg) recevant TAGRISSO 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables de grade ≥ 3 (62 % versus 35 %) et d'allongement du QTc (14 % versus 4 %) que les patients avec un poids plus important (≥ 50 kg). 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, Le Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afms.be e-mail: adverse@afms.be; France: Agence française de sécurité sanitaire des médicaments, Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvoisy - Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: http://www.sanofi.fr; Royaume-Uni: Agence européenne des médicaments, Division de la Sécurité des Médicaments, 5, Titularité DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède 6. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 11/16/1086/001 EU/116/1086/002 EU/116/1086/003 EU/116/1086/004 7. STATUT LÉGAL DE DE-LIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 08-2018 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu





# Prévention pour la consommation d'alcool

*La consommation d'alcool est ancrée dans notre culture, que ce soit le verre de vin aux repas, le mousseux ou l'apéritif pour trinquer le soir, ou la bière après le travail.*

Or, l'alcool n'est pas un bien de consommation comme les autres; il faut savoir le doser, et respecter une consommation responsable. Beaucoup y parviennent, mais près d'une personne sur cinq boit trop, trop souvent, ou au mauvais moment.

L'excès d'alcool constitue l'un des principaux facteurs de risque pour les maladies chroniques, (maladies cardio et cérébrovasculaires, cancers, cirrhose du foie, dépendance), porte préjudice à l'entourage, et compromet la sécurité au travail, ainsi que la sécurité routière. Les coûts sociaux et sanitaires qui en découlent sont faramineux.

Facteur de risque pour une soixantaine de maladies, la consommation abusive d'alcool provoque bon nombre d'accidents et d'actes de violence. Elle cause également des pertes de productivité dans le monde du travail: pertes de productivité dues à la mortalité prématurée et à la morbidité; absentéisme et présentéisme, baisse du rendement au travail, mise à la retraite anticipée, licenciements. A cela s'ajoutent les coûts pour les traitements ambulatoires et stationnaires,

les frais des poursuites pénales, de justice et d'exécution des peines:

## La prévention profite à tous

Dans l'absolu, tout le monde «passe à la caisse»: la collectivité paye sa part et a sa responsabilité dans l'abus d'alcool. Contribuant à réduire les coûts, la **prévention** sert non seulement les intérêts des entreprises et de la sécurité sociale, mais aussi ceux de tous les citoyens.

Il n'est donc pas étonnant que dans son rapport «Santé 2020», l'OMS (Organisation mondiale de la santé) affirme qu'il faut renforcer la promotion de la santé et la prévention des maladies. Elle entend ainsi diminuer les coûts que les mauvaises habitudes alimentaires, le manque d'exercice physique, et l'abus d'alcool et de tabac induisent pour les économies.

Le *Programme National contre le mésusage de l'alcool (PALMA)* rédigé en 2018 par tous les experts en prévention et en addictologie du Luxembourg, vise en outre concrètement à réduire les conséquences négatives de la consom-

mation d'alcool sur la vie en société et sur la santé de l'individu, à protéger les jeunes, à sensibiliser la population générale, et à optimiser la coordination et l'interaction entre les différentes activités de prévention, de détection précoce, de traitement et de soins.

## Quelques chiffres

Globalement on peut dire que l'alcool est le troisième facteur de risque de maladie et mortalité prématurée dans le monde et que son usage nocif entraîne 2,5 millions de décès chaque année, en grande partie parmi les jeunes. L'Europe est la région avec la consommation d'alcool la plus importante au monde. Au Luxembourg, les personnes de plus de 15 ans boivent en moyenne 11, 10 litres d'alcool pur par an (OMS 2018). La moyenne européenne est de 11,5 litres. 9,6% de la population adulte résidant au Luxembourg boit quotidiennement de l'alcool, 40,6% hebdomadairement. Ces moyennes dépassent la moyenne européenne au niveau de la consommation hebdomadaire (29,6% pour l'UE) (Direction de la santé, EHIS, 2017).

La consommation nocive d'alcool (plus de 40 g d'alcool pur par jour pour les hommes, et plus de 20 g d'alcool pur par jour pour les femmes) varie, selon la tranche d'âge et le sexe.

Elle concerne 5,57% des hommes et 5,1% des femmes entre 25 et 64 ans (EHIS, auto-déclarations).

En 2016, environ 30% des dommages corporels volontaires ou involontaires étaient causés par l'alcool (OMS).

## La semaine d'action alcool

À l'occasion d'une rencontre des ministres de la Santé des pays de l'UE germanophones (Allemagne, Liechtenstein, Autriche, Suisse et Luxembourg), les 25 et 26 juin 2016, il a été retenu d'organiser régulièrement une semaine d'actions communes pour lutter contre le mésusage de l'alcool, et ceci à un intervalle de deux années. La première édition de la semaine d'action «**L'alcool ? Moins c'est mieux !**», organisée par le Ministère de la Santé s'est déroulée du 13 au 21 mai 2017, et a connu un grand succès. Le thème de 2017 était «**Pas d'alcool au volant**». La deuxième édition se déroulera du **18 au 26 mai 2019**, avec pour thème «**Pas d'alcool sur le lieu de travail**».

Cette campagne de prévention unique compte sur l'effet de multiplication, en sollicitant tous les acteurs de terrain, et sur l'engagement des citoyens. L'élément principal de la campagne sera l'élément participatif, car ce seront les partenaires qui diffuseront les messages à leurs publics cibles, dans les en-

treprises, dans les services de santé au travail, les cabinets médicaux, les hôpitaux, à l'école, dans les clubs de sport et de jeunes, dans les associations.

À côté d'une campagne multimédias et via les réseaux sociaux, des témoignages, jeux-concours, et appels à projets seront organisés, ceci avec le concours de la DHS (*Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen*) qui a développé une multitude d'outils de communication à cet effet.

## Le rôle crucial des médecins

En abordant la consommation d'alcool avec leurs patients, les médecins jouent un rôle crucial dans le dépistage précoce et l'intervention brève. Cette démarche est sensible et ne s'improvise pas, car la consommation d'alcool est un plaisir pour la plupart des gens, et le mésusage reste un sujet tabou. Mais à partir de combien estime-t-on que c'est trop ? L'OMS estime que pour respecter une consommation à moindre risque, les hommes adultes en bonne santé peuvent boire deux verres standard d'alcool par jour, les femmes 1 verre standard, et qu'il faut prévoir au moins deux jours sans alcool chaque semaine. Le médecin peut envisager d'aborder ce sujet avec son patient à l'occasion d'un contrôle de routine, ou en cas de troubles pou-

vant être liés à une consommation à risque. L'attitude du praticien est alors déterminante pour le succès de l'entretien. En général, les patients apprécient que leur médecin parle avec eux de leurs habitudes de vie, et aussi de leur consommation d'alcool.

Il est possible de repérer, de manière simple et fiable, si un patient présente une consommation à risque, en lui posant les trois questions de l'**AUDIT-C** (voir tableau).

## Conclusion

Un travail de sensibilisation précoce et une communication explicite et bienveillante sur la consommation problématique d'alcool constituent une tâche importante pour les médecins généralistes.

Que cette tâche paraisse difficile ou soit vécue avec enthousiasme, dépend principalement de la capacité à pouvoir parler ouvertement avec son patient, et des compétences à pouvoir mener des interventions brèves motivationnelles. Ceci donnera aux patients la possibilité de remettre en question leurs propres habitudes de consommation, et si possible, de modifier leur comportement addictif. ■

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

## Questionnaire Audit-C :

Points	0	1	2	3	4
Avec quelle fréquence consommez-vous des boissons alcooliques ?	Jamais	Une fois par mois au moins	2 à 4 fois par mois	2 à 4 fois par semaine	4 fois par semaine ou plus
Lorsque vous consommez des boissons alcooliques, combien en consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1-2	3-4	5-6	7-9	10 ou plus
Au cours d'une même occasion, combien de fois vous est-il arrivé de boire six boissons alcoolisées ? (=boissons standard) ou plus ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque chaque jour

Total points (0-12):

Remarque: Une boisson standard correspond à 10 g d'alcool pur. Evaluation: À partir de cinq points pour les hommes, quatre pour les femmes, on peut parler de risque ou de consommation à risque.



Dr Jean-Christian Lalangue

OPHTALMOLOGUE AUX HÔPITAUX  
ROBERT SCHUMAN (HRS)

## Lasers intra-oculaires en ambulatoire: entre innovations et perspectives

Le développement technique du laser a marqué les progrès thérapeutiques de l'ophtalmologie. L'œil, organe transparent au positionnement frontal aisément accessible, est une cible idéale pour l'application de cette technologie. Il est de ce fait adapté à un traitement non invasif, rapide, indolore et en ambulatoire. L'ophtalmologie a été la première discipline médicale à utiliser de façon extensive les lasers. Cet article ne traitera pas des lasers intra-oculaires ou de surface utilisés en salle de chirurgie ophtalmologique.

*Dr Jean-Christian Lalangue, ophtalmologue aux Hôpitaux Robert Schuman (HRS)*

Au préalable, rappelons quelques notions élémentaires:

- Le laser (en anglais: *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) est une «source lumineuse amplifiée par émission stimulée de rayonnement».
- Fabriqué par le Pr Théodore Maiman (Pasadena, Californie) en 1963, le «Laser à rubis» a été le premier laser opérationnel.
- La lumière laser a la particularité d'être «Monochromatique», «Directionnelle» et «Cohérente».
- Monochromatisme: la lumière blanche est décomposée en plusieurs radiations colorées par un prisme ou des filtres colorés. Quelques longueurs d'onde sont utilisées pour des applications différentes.
- Aspect directionnel: la lumière laser possède des bords quasi-parallèles liés à la cavité où elle est produite et amplifiée.
- Cohérence: les trains d'ondes et les photons étant alignés en phase, une quantité d'énergie importante est ainsi transportée à un point donné.

## Applications thérapeutiques des lasers intra-oculaires

Les lasers utilisés en ophtalmologie sont nombreux et très différents selon l'indication thérapeutique choisie. Les applications ophtalmologiques suivantes ont été développées au cours de ces 60 dernières années:

- **Le laser à ARGON** dans le traitement préventif du décollement de rétine et des complications du diabète: la lumière bleue-verte à haut pouvoir calorifique coagule le tissu rétinien et certains micro-vaisseaux en un point microscopique optiquement défini sans dispersion. Cette photo coagulation entraîne des micro cicatrices sans répercussion sur la vision.
- **Le laser YAG:** une impulsion puissante proche de l'infra-rouge agit très brièvement (quelques nanosecondes) sur un point ultramicroscopique (10 microns) provoquant un «claquage optique» de très faible énergie vaporisant le tissu concerné. Ce type de laser permet de faire de fines incisions sans blesser l'œil en vue de traiter certaines pathologies, dont la cataracte et le glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen. Après une intervention de la cataracte, environ 25% des capsules postérieures (membranes laissées en place lors de l'opération afin d'y positionner l'implant intra-oculaire) s'opacifient. Un tel traitement permet de libérer la vision dans l'axe visuel. Dans le glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen, un blocage de l'évacuation habituelle vers l'extérieur de l'œil de fluides intra-oculaires est traité en urgence. Il entraîne une élévation de la pression intra-oculaire très rapide. La création d'un petit trou en périphérie de l'iris réorganise la circulation de ces fluides.
- **La trabéculoplastie sélective (SLT)** - (traitement reproductible): un laser YAG à fréquence doublée produit un rayonnement ultracourt sélectivement absorbé par des cellules pigmentées. Un échauffement ultrarapide vaporise ces cellules. Ces cellules sont nichées au niveau du trabéculum (zone destinée à l'évacuation des fluides intraoculaires; son imperméabilisation progressive entraîne un glaucome par augmentation de la pression intraoculaire détruisant les cellules visuelles). La destruction des cellules pigmentées trabéculaires entraîne une réaction immunologique améliorant la perméabilité du trabéculum.
- **Les lasers Excimer et Femtoseconde:**  
*Le laser Excimer* émet des rayons ultra-violets dont l'énergie absorbée par le tissu cible (la cornée) va en permettre la vaporisation réalisant une photoablation précise au micron près. La soustraction tissulaire est topographiquement adaptée au défaut visuel à corriger:

myopie, hypermétropie, astigmatisme, presbytie.

Ce remodelage est effectué au centre ou en périphérie proche de la cornée. Il est le plus souvent logé dans un espace protégé par un capot cornéen superficiel à charnière. Son nom: le Lasik.

*Le laser Femtoseconde* a pour fonction de disséquer de façon sûre et très régulière cette ouverture, entraînant après réapposition une cicatrice de grande qualité. Pour cela, il émet des impulsions dans l'infra-rouge très brèves (1 millionième de milliardième de seconde) sans effet thermique créant des micro zones de photo dissection.

- **La vitréolyse des corps flottants intra-oculaires au laser YAG.** Cette technique récente utilise un procédé d'illumination spécifique destiné à la dissolution des corps flottants du vitré (dits «mouches volantes»). Le vitré est un gel, transparent à la naissance, qui occupe une grande partie de la partie arrière de l'œil et qui lui donne son volume. Avec le vieillissement ou certains événements intra-oculaires, ce gel se liquéfie et se charge de condensations qui flottent avec les mouvements oculaires. Selon leur localisation et leur volume, les images de ces «grumeaux» deviennent très gênantes pour la vision. Le but de cette technique est de dissoudre ces impuretés avec un appareil utilisable au cabinet médical sans douleur, ni inconfort et en quelques minutes.

## Quelques perspectives

- **Le laser Femtoseconde en chirurgie de la cataracte.**  
 Nous avons apprécié l'extrême précision et la grande qualité de découpe du laser Femtoseconde. L'idée d'une application à la chirurgie de la cataracte a déjà donné quelques résultats probants. Il s'agit de réaliser une mini incision de la cornée assistée par un «scanner électronique de très haute précision» (OCT) permettant d'ajuster le site de l'incision. Cette incision sert pour certaines manœuvres chirurgicales intraoculaires. Le geste suivant consiste à créer un accès au cristallin par une découpe ronde et large de la capsule antérieure sans fragiliser cette membrane. Celle-ci fait partie du sac dans lequel est logé le cristallin cataracté.  
 Ces deux premières phases sont très bien maîtrisées actuellement. Reste à réaliser la fragmentation du noyau du cristallin opacifié. Cependant, nous nous heurtons à 2 types de difficulté à ce niveau: la longueur d'onde infra-rouge n'est pas absorbée par les tissus optiquement transparents et la durée ultracourte des impulsions diminue le transfert d'énergie nécessaire aux tissus cibles pour leur dissolution.

# INTERVIEW DU MOIS

«L'obstacle majeur reste l'éducation des patients encore peu gênés par les premiers signes de la DMLA.»

DR JEAN-CHRISTIAN LALANGUE

## • Le rajeunissement de la rétine par laser 2RT.

La rétine, membrane essentielle pour la réception des images, présente avec le vieillissement une pathologie invalidante, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), dont la fréquence augmente avec l'augmentation de la durée de vie. La DMLA atteint en effet un taux de 50% chez les adultes de plus de 80 ans.

Son traitement actuel s'adresse à seulement un type de DMLA dite «humide»: il s'agit d'injections intraoculaires dans le vitré ayant pour but d'assécher des néovaisseaux fragiles dont la décompensation entraîne hémorragies et exsudats au niveau du centre visuel de la rétine, la macula.

C'est l'intervention la plus pratiquée dans le monde. Une équipe britannique a mis au point un procédé permettant - s'il est réalisé avant l'apparition de la phase humide et dans les DMLA «sèches» (les plus fréquentes) - de retarder voire de faire régresser cette affection.

Une des couches de la rétine, se dénommant «la membrane de Bruch» a pour double rôle de laisser passer les métabolites vitaux aux cellules visuelles mais aussi d'évacuer les déchets de ces dernières. A partir de l'âge de 30 ans, la perméabilité de cette membrane se réduit au point d'atteindre à 40 ans 50% de sa fonction, à 80 ans quasiment 100%. Ceci est dû à l'accumulation entre autre de dépôts lipidiques extracellulaires. Ils sont habituellement dégradés par des métalloprotéinases logées dans cette membrane, elles-mêmes devenant inactives avec le vieillissement. La réactivation de la sécrétion de ces métalloprotéinases par les cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine sus-jacent permettrait à la «membrane de Bruch» de retrouver ses fonctions.

Le laser 2RT est un laser YAG vert à fréquence doublée délivrant des impulsions de l'ordre de 3 nanosecondes à large spot, évitant ainsi les effets thermiques collatéraux. Il cible la destruction de cellules pigmentées altérées des zones affectées, cellules remplacées par la migration des cellules saines équivalentes depuis les zones environnantes.

Ce laser 2RT est utilisé depuis quelques mois en pratique courante. Les résultats sont très appréciés par les patients



traités. On les utilise aussi dans les «DMLA humides» avec un certain succès. L'obstacle majeur reste l'éducation des patients encore peu gênés par les premiers signes de la DMLA. En effet, plus le traitement est appliqué tôt en âge, plus de chance il aura de réussir, sachant que la durée d'action des premiers effets sont de l'ordre de 9 mois à 1 an.

## Conclusion

Dotés d'une très grande ergonomie, les lasers intraoculaires utilisés en ambulatoire sont efficaces, non invasifs et confortables dans leur usage pour les patients et les thérapeutes.

Leur avenir est radieux aux vues des recherches actuelles en laboratoire et de leur conception par des fabricants soucieux d'offrir un très haut niveau technologique mondial. ■

### Références:

- [www.gatinel.com](http://www.gatinel.com)
- [www.amoq.com](http://www.amoq.com)
- [www.snof.org](http://www.snof.org)
- [www.ophtalmologie.fr](http://www.ophtalmologie.fr)
- [www.glaucome.fr](http://www.glaucome.fr)
- [www.ellex.com](http://www.ellex.com)
- [www.cliniquedelavision.com](http://www.cliniquedelavision.com)

**INFORMATIONS ESSENTIELLES: 1. DENOMINATION COMMERCIALE:** Symbicort Turbuhaler 160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque dose délivrée (la dose qui sort de l'embout buccal) contient 160 microgrammes/inhalation de budésonide et 4,5 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. Chaque dose mesurée contient 200 microgrammes/inhalation de budésonide et 6 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. **Excipient à effet notoire:** 730 microgrammes de lactose monohydraté par dose délivrée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Poudre pour inhalation. Poudre blanche. **4. DONNEES CLINIQUES. 4.1. Indications thérapeutiques: Asthme:** Symbicort Turbuhaler est indiqué chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus) pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'usage d'une combinaison (un corticostéroïde inhalé et un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique à longue durée d'action) est indiqué: - soit chez des patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques à courte durée d'action utilisés « quand nécessaire »; - soit chez des patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques à longue durée d'action. **Maladie pulmonaire chronique obstructive (BPCO):** Symbicort Turbuhaler est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus, pour le traitement symptomatique des patients présentant une BPCO avec un volume maximal expiré en une seconde (FEV<sub>1</sub>) < 70% de la valeur normale prédite (après utilisation d'un bronchodilatateur) et avec un antécédent d'exacerbations en dépit d'un traitement régulier par bronchodilatateurs (voir aussi rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **4.2. Posologie et mode d'administration:** Voie d'administration: voie inhalée. **Posologie: Asthme:** Symbicort n'est pas destiné au traitement initial de l'asthme. La posologie des composants de Symbicort est déterminée sur base individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il faudra en tenir compte non seulement lorsque l'on commence un traitement avec une combinaison, mais également lorsque la dose d'entretien est adaptée. Si un patient individuel devait avoir besoin d'une combinaison de doses différentes de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant la combinaison, il faudra prescrire les doses appropriées d'agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques et/ou de corticostéroïdes dans des inhalateurs séparés. La dose doit être ajustée à la plus petite dose possible qui permette un contrôle efficace des symptômes. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le médecin, afin que la posologie de Symbicort reste optimale. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la dose minimale recommandée, l'étape suivante peut inclure un test avec uniquement un corticostéroïde inhalé. Il existe deux stratégies de traitement par Symbicort: **A. Symbicort traitement d'entretien:** Symbicort est utilisé pour le traitement d'entretien régulier avec, séparément, un bronchodilatateur à action rapide comme médicament de crise. **B. Symbicort traitement d'entretien et des symptômes:** Symbicort est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et quand nécessaire en cas de symptômes. **A. Symbicort traitement d'entretien:** Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur à action rapide, en tant que médicament de crise. **Doses recommandées: Adultes (18 ans et plus):** 1-2 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 4 inhalations deux fois par jour maximum. **Adolescents (12-17 ans):** 1-2 inhalations deux fois par jour. Dans la pratique de tous les jours, lorsque l'on obtient le contrôle des symptômes avec une administration biquotidienne, une adaptation à la plus petite dose efficace pourrait inclure un passage à une seule administration par jour de Symbicort, lorsque selon l'avis du prescripteur un bronchodilatateur à longue durée d'action en combinaison avec un corticostéroïde inhalé est nécessaire pour maintenir le contrôle. L'augmentation de l'utilisation séparée d'un bronchodilatateur à action rapide indique une aggravation de l'état sous-jacent et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. **Enfants (6 ans et plus):** Une dose plus faible (80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation) est disponible pour les enfants de 6 à 11 ans. **Enfants de moins de 6 ans:** Etant donné que les données disponibles sont limitées, Symbicort n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans. **B. Symbicort traitement d'entretien et des symptômes:** Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne de Symbicort et utilisent aussi Symbicort, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition Symbicort en tant que médicament de crise. On doit particulièrement envisager un traitement d'entretien et des symptômes par Symbicort chez les patients avec: - un contrôle de l'asthme insuffisant et qui nécessite fréquemment un médicament de crise; - des antécédents d'exacerbations de l'asthme nécessitant une intervention médicale. Il est conseillé de surveiller étroitement les effets indésirables dépendant de la dose chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires de Symbicort pour le traitement des symptômes. **Doses recommandées: Adultes et adolescents (12 ans et plus):** la dose d'entretien recommandée est de 2 inhalations par jour, soit une inhalation le matin et le soir, soit 2 inhalations le matin ou le soir. Chez certains patients, une dose d'entretien de 2 inhalations deux fois par jour peut être indiquée. Si nécessaire, en cas de symptômes, les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire. Si les symptômes persistent après quelques minutes, une inhalation supplémentaire est encore conseillée. Ne jamais dépasser 6 inhalations par prise. Une dose totale de plus de 8 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. La dose totale peut cependant aller jusqu'à 12 inhalations par jour pendant une période limitée. Il est fortement conseillé aux patients qui prennent chaque jour plus de 8 inhalations de consulter un médecin. Ces patients doivent être resomés à un examen médical et leur traitement d'entretien doit être reconsidéré. **Enfants en dessous de 12 ans:** le traitement d'entretien et des symptômes par Symbicort n'est pas recommandé pour les enfants. **BPCO: Doses recommandées: Adultes:** 2 inhalations deux fois par jour. **Information générale: Groupes particuliers de patients:** Il n'y a pas d'exigence spécifique relative à la dose chez les personnes âgées. On ne dispose pas de données relatives à l'usage de Symbicort chez les patients dont l'activité hépatique ou rénale est perturbée. Comme le budésonide et le formotérol s'éliminent principalement par métabolisation au niveau du foie, on peut s'attendre à une exposition plus importante chez les patients atteints d'une cirrhose sévère du foie. **Mode d'administration: Instructions pour un usage correct du Symbicort Turbuhaler:** L'inhalateur est actionné par le flux inspiratoire ce qui signifie que, lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal, la substance suivra la direction de l'air inspiré dans les voies respiratoires. **N.B.:** Il est important de donner au patient les instructions suivantes: lire attentivement le mode d'emploi dans la notice accompagnant chaque inhalateur Symbicort Turbuhaler; inspirer avec force et profondément à travers l'embout buccal afin d'assurer une délivrance optimale de la dose au niveau des poumons; ne jamais expirer dans l'embout buccal; replacer le couvercle de l'inhalateur Symbicort Turbuhaler après utilisation; se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien afin de minimiser le risque de

Symbicort® Turbuhaler® 160/4,5µg/dose	Prix public	Remboursement
120 doses	33,26€	100%
60 doses	29,23€	100%



Des instants à couper le souffle,  
sans avoir le souffle coupé

LA DIFFÉRENCE C'EST

**Symbicort®**  
budésonide/formotérol

développer du muguet dans l'oropharynx. En cas de muguet dans l'oropharynx, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires pour le traitement des symptômes. Il est possible que le patient ne perçoive ni ne sente le goût du médicament lorsqu'il utilise l'inhalateur Symbicort Turbuhaler, cela s'explique par la faible quantité de substance inhalée. **4.3. Contre-indications:** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'excipient mentionné à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP (le lactose, qui contient de faibles quantités de protéines lactiques). **4.4. Effets indésirables:** Comme Symbicort contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. On n'a pas rapporté d'augmentation de ces effets indésirables suite à l'administration simultanée de ces deux composants. Les effets indésirables les plus fréquents liés au médicament sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles d'un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement. Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont répis ci-dessous, classés par classe d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à < 1/10), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à < 1/100), rare ( $\geq 1/10000$  à < 1/10000) et très rare (< 1/10000). **Classe de systèmes d'organes:** Infections et infestations. **Fréquence:** Fréquent, **Effets indésirables:** Infections par candida au niveau de l'oropharynx; Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO). **Classe de systèmes d'organes:** Affections du système immunitaire. **Fréquence:** Rare, **Effets indésirables:** Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, par exemple exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique. **Classe de systèmes d'organes:** Affections endocriniennes. **Fréquence:** Très rare, **Effets indésirables:** Syndrome de Cushing, suppression surrénale, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse. **Classe de systèmes d'organes:** Troubles du métabolisme et de la nutrition. **Fréquence:** Rare, **Effets indésirables:** Hypokaliémie. **Fréquence:** Très rare, **Effets indésirables:** Hyperglycémie. **Classe de systèmes d'organes:** Affections psychiatriques. **Fréquence:** Peu fréquent, **Effets indésirables:** Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil. **Fréquence:** Très rare, **Effets indésirables:** Dépression, changements du comportement (principalement chez les enfants). **Classe de systèmes d'organes:** Affections du système nerveux. **Fréquence:** Fréquent, **Effets indésirables:** Maux de tête, tremblements. **Fréquence:** Peu fréquent, **Effets indésirables:** Vertiges. **Fréquence:** Très rare, **Effets indésirables:** Troubles gustatifs. **Classe de systèmes d'organes:** Affections oculaires. **Fréquence:** Peu fréquent, **Effets indésirables:** Vision floue (voir également rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Fréquence:** Très rare, **Effets indésirables:** Cataracte et glaucome. **Classe de systèmes d'organes:** Affections cardiaques. **Fréquence:** Fréquent, **Effets indésirables:** Palpitations. **Fréquence:** Peu fréquent, **Effets indésirables:** Tachycardie. **Fréquence:** Rare, **Effets indésirables:** Arythmies cardiaques, comme une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire, des extrasystoles. **Fréquence:** Très rare, **Effets indésirables:** Angine de poitrine, allongement de l'intervalle QTc. **Classe de systèmes d'organes:** Affections vasculaires. **Fréquence:** Très rare, **Effets indésirables:** Tension instable. **Classe de systèmes d'organes:** Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. **Fréquence:** Fréquent, **Effets indésirables:** Légère irritation de la gorge, toux, voix rauque. **Fréquence:** Rare, **Effets indésirables:** Bronchospasme. **Classe de systèmes d'organes:** Affections gastro-intestinales. **Fréquence:** Peu fréquent, **Effets indésirables:** Nausées. **Classe de systèmes d'organes:** Affections de la peau et du tissu sous-cutané. **Fréquence:** Peu fréquent, **Effets indésirables:** Eczymoses. **Classe de systèmes d'organes:** Affections musculo-squelettiques et systémiques. **Fréquence:** Peu fréquent, **Effets indésirables:** Crampes musculaires. L'infection par candida au niveau de l'oropharynx est due à la déposition du médicament. Conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose d'entretien pour minimiser le risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique topique sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée. Si un muguet se développe au niveau de l'oropharynx, les patients doivent aussi se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations « à la demande ». Comme avec d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec une augmentation immédiate du « wheezing » (respiration difficile avec bruit sifflant) et de l'essoufflement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. Symbicort doit être réévalué, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Des effets systémiques des corticostéroïdes inhalés peuvent se produire, principalement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets apparaîtront probablement beaucoup moins souvent lors d'un traitement par inhalation que lors d'un corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont: syndrome de Cushing, caractéristiques cushingoides, suppression de la fonction des glandes surrénales, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale des os, cataracte et glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de la capacité à s'adapter au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux stéroïdes et de la sensibilité individuelle. Un traitement par agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques peut se traduire par une augmentation des taux d'insuline, des acides gras libres, du glycère, et des corps cétoniques dans le sang. **Population pédiatrique:** Il est recommandé de contrôler régulièrement la taille des enfants traités à long terme par des corticostéroïdes à inhaler (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **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](http://www.afmps.be); e-mail: [adversedrugreactions@afag-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afag-afmps.be). **Luxembourg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AstraZeneca nv/sa, Alfons Gossetlaan 40 boîte 201, 1702 Groot-Bijgaarden, Belgique. Tel. +32 (0)2370 48 11. **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE220534. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** Date de mise à jour du texte: 09/2018. Date de l'approbation du texte: 12/2018. **CNS Lu- Liste positive.**

**AstraZeneca**



## L'assurance-vie luxembourgeoise: un outil avantageux et sur-mesure

*Que vous soyez résident au Luxembourg, en Belgique ou en France, ou encore qu'un de vos enfants soit amené à s'expatrier pour des raisons personnelles ou professionnelles, le contrat d'assurance-vie luxembourgeois constitue un outil de capitalisation et de transmission du patrimoine sur-mesure, adapté à une situation internationale et offrant un panel d'avantages sur les plans juridique, fiscal et financier. Découvrez ses opportunités.*

*Anne-Gaëlle Van Walleghem  
Banque Degroof Petercam Luxembourg - Estate Planning*



### Liberté, flexibilité et sécurité

Tout d'abord, un contrat d'assurance-vie luxembourgeois est un contrat conclu exclusivement auprès d'une compagnie d'assurance établie au Luxembourg et agréée par le Commissariat aux Assurances<sup>1</sup>.

La souscription du contrat d'assurance-vie luxembourgeois, par un résident luxembourgeois, belge ou français, est simple: en contrepartie du paiement d'une prime, versée soit en numéraire soit par apport de titres, l'assureur s'engage auprès du souscripteur à verser à son décès les capitaux placés dans le contrat directement au(x) bénéficiaire(s) désignés. Le souscripteur dispose en effet d'une liberté de rédaction quasi-totale de la

clause bénéficiaire (choix des modalités et des proportions).

Pendant la vie du contrat, s'il est vrai que le souscripteur n'est pas propriétaire des investissements faits au titre du contrat (lesquels sont la propriété de l'assureur), il dispose néanmoins d'une créance contre l'assureur lui permettant de demander en principe le rachat total ou partiel de son contrat, à tout moment. Le contrat d'assurance-vie ne rend pas en effet en lui-même son épargne indisponible, sauf à être offert comme moyen de garantie d'un prêt.

Les avantages du contrat d'assurance-vie luxembourgeois se déploient également sous l'angle financier.

En effet, la loi a doté cet outil d'une offre de supports d'investissements

sophistiqués.

Du fonds interne collectif de la compagnie d'assurance ouvert à une multitude de souscripteurs au fonds d'assurance spécialisé (FAS) en passant par les fonds externes constitués d'OPCVM ou encore par le fonds dédié qui a fait son succès, le souscripteur peut structurer son investissement comme il l'entend en recourant à l'un ou l'autre de ces supports d'investissements, voire à une combinaison de ceux-ci au sein de son contrat. Le souscripteur peut également bénéficier de règles d'investissement et d'actifs éligibles d'autant plus souples que le montant de son contrat et sa fortune en valeurs mobilières sont conséquents (accès au capital-investissement par ex.).

Il peut enfin choisir le gestionnaire

financier du contrat et la stratégie de gestion des actifs, laquelle sera adaptable à tout moment.

Le tout, en bénéficiant du «triangle de sécurité», régime de protection des investisseurs très strict, exigeant notamment que tous les actifs du client (hors fonds général de la compagnie) soient mis à l'abri des actionnaires et créanciers de l'assureur et de la banque dépositaire.

Le «super privilège» renforce cette protection en permettant aux souscripteurs d'être légalement privilégiés sur les autres créanciers de la compagnie (salaires, sécurité sociale, impôts...), à comparer, par exemple, à la garantie unique plafonnée à 70.000 euros en France...

## Une fiscalité favorable

En dehors de la fiscalité applicable dans un cadre purement luxembourgeois, le Luxembourg a entendu faire prévaloir une parfaite neutralité fiscale vis-à-vis des souscripteurs et bénéficiaires non-résidents au Luxembourg. Ce faisant, il ne taxe ni les primes, ni les gains en capital réalisés lors du rachat ou de l'expiration du contrat, ni le capital décès versé aux bénéficiaires.

Les contrats luxembourgeois sont ainsi conçus dès leur souscription pour respecter les exigences juridiques et fiscales du pays de résidence du souscripteur et de ses bénéficiaires. Il est même possible, dans certains cas, de prévoir dès la souscription une mobi-

lité à venir du souscripteur.

Sans entrer dans les détails, voici quelques éléments de fiscalité applicables au Luxembourg, en Belgique et en France:

### 1 – Au versement des primes

Seule la Belgique prévoit une taxe de 2% lors du versement des primes, les autres pays ignorant cette taxation.

### 2 – Lors d'un rachat (impôt sur le revenu exclusivement)

Sans aller jusqu'à l'exonération des produits comme au Luxembourg ou en Belgique (sous conditions) en cas de souscription d'un contrat de type «Branche 23», la France prévoit un régime d'imposition des rachats favorable tant sur le plan de la base imposable (la somme versée par l'assureur est toujours constituée d'une partie de capital – non imposée – et d'une partie de produits – seule imposable –) que du taux de l'impôt.

Celui-ci<sup>2</sup> peut varier de 35% à 7,5% selon la durée du contrat lors du rachat (lorsque les primes ont été versées jusqu'au 26/09/2017) ou de 12,8% à 7,5% (dans le cas contraire). Le souscripteur français peut même choisir d'imposer la partie «produits» de son rachat au barème progressif de l'impôt si cela est plus favorable pour lui.

### 3 – L'imposition sur la fortune

Parmi les trois pays précités, seule la France impose la fraction représen-

tative de biens immobiliers taxables compris au sein d'unités de compte du contrat.

### 4 – Au décès de l'assuré

Là encore, les conceptions varient:

- le conjoint et le partenaire sont exonérés au Luxembourg et en France, contrairement à la Belgique;
- les descendants sont exonérés pour leur part légale au Luxembourg. Ils sont imposés en Belgique et en France. Celle-ci a cependant instauré deux régimes favorables selon l'âge de l'assuré au moment du versement des primes ( $\pm$  de 70 ans): droits de succession uniquement sur les primes (le gain étant quant à lui intégralement exonéré) ou taxe spécifique de 31,25% max. après abattement de 152.500 euros par bénéficiaire.

Comme tout outil sur-mesure, les possibilités offertes par l'assurance-vie doivent être étudiées avec soin en recourant aux conseils avisés d'experts dédiés, notamment lorsque la situation comprend plusieurs facteurs étrangers. ■

#### Références:

1. Cette autorité de contrôle veille à la bonne application du droit luxembourgeois quant à la protection de l'épargne investie ou à l'application des règles offrant une gestion sur-mesure et un choix de supports d'investissements sophistiqués, les autres aspects du contrat étant en effet soumis aux règles protectrices légales et jurisprudentielles de l'Etat de résidence du souscripteur.
2. Hors prélèvements sociaux le cas échéant.



Et vous, comment  
IMAGINEZ-VOUS  
l'avenir ?

 Degroof  
Petercam

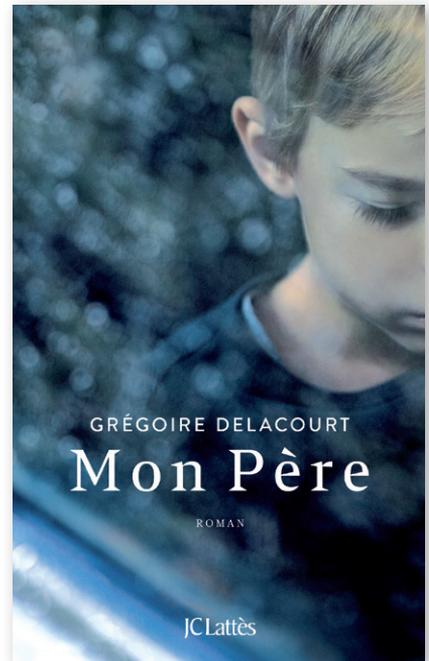
+352 45 35 45 42 19 - [degroofpetercam.lu](http://degroofpetercam.lu)

## Mon Père

Grégoire Delacourt est un publicitaire et écrivain français. *Mon père* est son septième roman. Un livre choc.

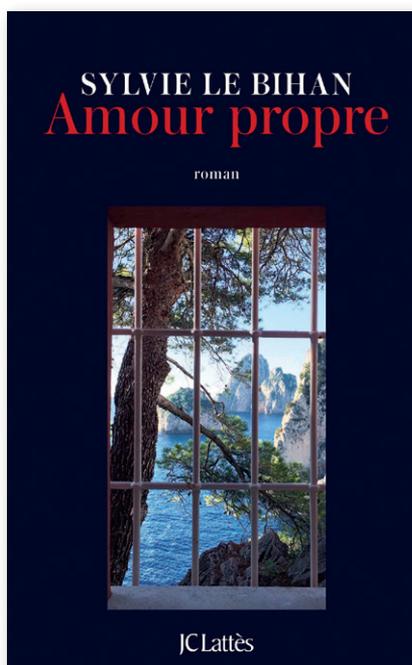
*Mon Père* est l'éternelle histoire du père et du fils et donc du bien et du mal. Souvenons-nous d'Abraham. Je voulais depuis longtemps écrire le mal qu'on fait à un enfant, qui oblige le père à s'interroger sur sa propre éducation. Ainsi, lorsque Édouard découvre celui qui a violenté son fils et le retrouve, a-t-il le droit de franchir les frontières de cette justice qui fait peu de cas des enfants fracassés ? Et quand on sait que le violenteur est un prêtre et que nous sommes dans la tourmente de ces effroyables affaires, dans le silence cou-

pable de l'Église, peut-on continuer de se taire ? Pardonner à un coupable peut-il réparer sa victime ? *Mon Père* est un huis clos où s'affrontent un prêtre et un père. Le premier a violé le fils du second. Un face à face qui dure presque trois jours, pendant lesquels les mensonges, les lâchetés et la violence s'affrontent. Où l'on remonte le temps d'avant, le couple des parents qui se délite, le gamin écartelé dont la solitude en fait une proie parfaite pour ces ogres-là. *Mon Père* est un roman de colère. Et donc d'amour. ■



## Amour propre

Sylvie Le Bihan est romancière. Elle a publié trois romans remarquables : *L'Autre*, *Là où s'arrête la terre* et *Qu'il emporte mon secret*. *Amour propre* est un magnifique roman à la prose grandiose.



Giulia n'a hérité de sa mère que son prénom, italien comme elle, et son amour pour Malaparte. Elle a grandi seule avec son père et avec les livres de l'écrivain. Elle est devenue mère, professeur d'université, spécialiste de Malaparte. Ses enfants ont grandi, ils ont encore besoin d'elle, mais c'est elle qui a besoin de vivre sans eux maintenant : elle ne fuit pas comme sa mère a fui dès sa naissance, elle fuit pour comprendre ce qu'elle a hérité de cette absente, ce qu'elle a légué, elle, mère si présente, à ses enfants.

Elle répond à l'invitation d'un ami universitaire et part seule à la Villa Malaparte à Capri pour écrire un livre. L'œuvre du grand écrivain, ce qu'elle lit, découvre de l'auteur dans cette maison mythique, sa solitude,

AVANTAGES  
**Semper**  
LUXEMBOURG

**GAGNEZ**

- > des exemplaires du livre *Mon Père*, de Grégoire Delacourt.
- > des exemplaires du livre *Amour Propre*, de Sylvie Le Bihan.

Merci aux Editions JC Lattès

Pour participer, envoyer un email à [avantages@dsb.lu](mailto:avantages@dsb.lu)

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

le silence de la maison où sont passés tant d'hommes et de femmes qu'elle admire, tout cela sert sa quête : quelle mère a-t-elle été, quelle éducation a-t-elle reçue et a-t-elle donné ? Et une question plus grave et plus essentielle peut-être : a-t-elle aimé ses enfants ? ■

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 €

A chance to  
**BREAK FREE**

**VENCLYXTO**<sup>®</sup> + rituximab offers patients with R/R CLL a chance for longer progression-free survival with a **24-month FIXED TREATMENT DURATION**\*1



**NEW**

**84% risk reduction** of progression or death with **VEN+R** vs BR<sup>†1</sup>

- 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**<sup>®</sup> 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.<sup>‡</sup>

For additional information, please refer to the SmPC.<sup>1</sup>

**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

<sup>†</sup> Investigator assessment of n=194 patients (VEN+R) or n=195 patients (BR).

<sup>‡</sup> Venclyxto<sup>®</sup> 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.<sup>1</sup>

1. Venclyxto<sup>®</sup> 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  $\geq 5$  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 <sup>2</sup> )
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

<sup>2</sup>The 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  $\geq 65$  years) (see section 5.1). **Renal impairment:** No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (CrCl  $\geq 30$  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) / Adverse reactions. Infections and infestations:** Very common: Pneumonia, Upper respiratory tract infection; Common: Sepsis, Urinary tract infection; **Grade  $\geq 3$ :** Common: Sepsis, Pneumonia, Urinary tract infection, Upper respiratory tract infection; **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Neutropenia, Anaemia, Lymphopenia; Common: Febrile neutropenia, **Grade  $\geq 3$ :** Very common: Neutropenia, Anaemia; Common: Febrile neutropenia, Lymphopenia; **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalcaemia; Common: Tumour lysis syndrome, Hyperuricaemia; **Grade  $\geq 3$ :** Common: Tumour lysis syndrome, Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalcaemia; Uncommon: Hyperuricaemia; **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Constipation; **Grade  $\geq 3$ :** Common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea; Uncommon: Constipation; **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue; **Grade  $\geq 3$ :** Common: Fatigue; **Investigations:** Common: Blood creatinine increased. **Grade  $\geq 3$ :** Uncommon: Blood creatinine increased. Only the 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  $\geq 10$  cm or those with both an ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$  and any measurable lymph node  $\geq 5$  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  $\geq 2$  of the following criteria within 24 hours of each other: potassium  $> 6$  mmol/l, uric acid  $> 476$   $\mu$ 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)  $\geq 5$  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 sepsis was observed in these patients. All patients had CrCl  $\geq 50$  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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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: adversedrugreporting@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>.



## Fête médiévale

### Rodemack, cité médiévale en fête

À quelques kilomètres de Mondorf-Bains a lieu chaque année une fête incroyable. C'est la 41<sup>ème</sup> année consécutive de cette célébration devenue mythique ! Cette fête médiévale fait déplacer des foules de la Grande Région et de la France entière ! Le vieux bourg fortifié se métamorphosera une fois de plus en village du Moyen-Âge.

Plus de 60 échoppes investiront toutes les ruelles du village pour former un marché médiéval. Nombreuses seront les animations en continu que vous pourrez trouver au détour des rues: musiciens, comédiens, bateleurs, jongleurs, danseurs, conteurs, échasiers... Les enfants ne seront pas en reste, une aire de jeux médiévaux est prévue pour eux. Intéressez-vous au savoir-faire des artisans: la forge, la poterie, l'orfèvrerie, la vannerie et bien d'autres ateliers participatifs. Un bal médiéval et un spectacle de feu sont prévus. Le dimanche les festivités se poursuivront jusqu'au soir. 15.000

spectateurs sont attendus pour le week-end.

**Samedi 29 et dimanche 30 juin**  
[www.avp.rodemack.fr](http://www.avp.rodemack.fr)

## Sport

### Ironman 70.3 Luxembourg 2019

Participez à la prochaine édition de l'IRONMAN 70.3 Luxembourg et venez tenter l'aventure dans le cadre idyllique proposé par la région de la Moselle Luxembourgeoise.

L'événement aura lieu sur trois jours du 14 au 16 juin à Remich:

- Vendredi: IRONGIRL
- Samedi: IRONKIDS
- Dimanche: IRONMAN, une belle épreuve qui offre 60 places de qualification pour le Championnat du monde IRONMAN 70.3 2019 à Nice, en France. Cette épreuve est constituée de 1,9 km de natation dans la Moselle, 90 km de vélo et 21,1 km de course à pied.

En tant que village principal d'organisation, Remich est à la fois point de départ de la partie natation, zone de transition entre vélo et course à pied, ainsi que zone d'arrivée.



**Vendredi 14, samedi 15 et dimanche 16 juin**  
[www.ironman.com](http://www.ironman.com)



## En famille

### Le Parc Merveilleux

La saison au parc a débuté le 30 mars. Comme chaque année, le parc propose des nouveautés: deux pandas roux adorables, une nouvelle aire de jeux pour les tout petits et de petites surprises que vous devrez découvrir par vous-mêmes.

Pour ceux qui ne connaissent pas encore, vous pourrez découvrir presque 200 animaux des cinq continents. Le Grand-duc d'Afrique, des lémuriers, le kéa, des dingos, wallabys, l'émeu... mais encore le loup arctique, le porc-épic indien, l'antilope cervicapre et quelques animaux de la ferme.

Le mini zoo permet de rencontrer des animaux, de les toucher et de les nourrir. Les chèvres naines sont très dociles et adorent les enfants.

Le parc merveilleux est une jolie sortie toujours appréciée des petits et des grands.

**Route de Mondorf - L-3260 Bettembourg**  
[www.parc-merveilleux.lu](http://www.parc-merveilleux.lu)



*Le service d'anthropométrie à la Préfecture de police de Paris, Le journal illustré, 21 septembre 1890.*

## Anthropométrie versus dactyloscopie

*Depuis des décennies les services policiers se servaient du système Bertillon pour identifier les individus : onze mesures prises sur le corps humain, une méthode inventée en 1879 par Alphonse Bertillon (1853-1914), un fils de médecin, qui avait trouvé que tous les corps se distinguaient d'une façon ou d'une autre de par leurs proportions. Une méthode aux résultats indéniables, mais fastidieuse et coûteuse.*

*Dr Henri Kugener*

Voilà qu'en 1880 un marginal prétendait avoir découvert une technique plus performante: le Dr Henry Faulds (1843-1930), écossais, médecin et missionnaire travaillant à Tokyo. Avait-il eu vent d'une technique chinoise

ancestrale datant du 12<sup>ème</sup> siècle et consistant à scruter les lignes papillaires de la main? Selon ses propres dires l'idée lui serait venue au cours de fouilles archéologiques, à l'examen de tessons portant les empreintes di-

gitales de potiers préhistoriques. Une méthode ancestrale enfouie sous les décombres de l'histoire et attendant d'être réanimée et mise en valeur: les lignes papillaires étaient connues des indiens nord-américains de la tribu des Micmac, des Assyriens, des Perses au 14<sup>ème</sup> siècle, des Tibétains. En Europe une série de savants de reprendre l'idée à partir du 17<sup>ème</sup> siècle, dont l'anatomiste italien Marcello Malpighi (1628-1694) qui décrivit arcs, boucles et verticilles en 1686, Jan Evangelista Purkinje (1787-1869), anatomiste à Breslau de compléter la description en distinguant 9 sortes d'empreintes en 1823 – première tentative d'une systématisation.

L'idée resurgit une génération plus tard avec une application tout à fait pratique cette-fois-ci: un employé de l'administration coloniale anglaise, William James Herschel (1833-1917), faisait acquitter les reçus de chèques au Bengale par une empreinte digitale dès 1858. Une technique qui en restait là, l'application à la criminologie étant refusée par les autorités bengales.

Faulds, qui réussit à identifier un voleur en reconnaissant son empreinte digitale, publia sa (re)découverte en octobre 1880 dans le journal «Nature» bien connu: «On the Skin-Furrows of the Hand». Scotland Yard refusant d'adopter sa technique, Faulds retourna à la médecine: chirurgien successivement à Londres et à Fenton (Stoke-on-Trent), il vendait son ordination en 1922 pour se retirer à Wolstanton où il trépassa à l'âge de 86 ans. Sa méthode fut entretemps perfectionnée par un autre marginal, le fameux Francis Galton (1822-1911) aux études médicales interrompues, auteur de la crânioscopie, dans les années 1892. De lui un système de classification des empreintes qui rendait



A Luxembourg on enseignait la nouvelle «anthropométrie» élargie et le grand-public fut littéralement bombardé d'informations.

Démonstration fut faite au grand public d'un lieu de crime ravagé par des personnes ignorant le nouveau moyen de dépiage (Bürger- und Beamtenzeitung, 21 décembre 1907).

«... an den Fensterscheiben waren deutliche Spuren der Fingerabdrücke. Die Gendarmerie hat den Sachverhalt zu Protokoll genommen» (Luxemburger Bürgerzeitung, 12 février 1910).

tout comme leurs collègues outre-Moselle:

«Trier, 22. Okt. Verhaftung eines Falschmünzers. Der hiesigen Polizei ist es gelungen, am verflorbenen Freitag unter sehr schwierigen Umständen einen äußerst raffinierten Falschmünzer dingfest zu machen. Bei seiner Verhaftung gab er einen falschen Namen an, was die Polizei veranlaßte, zwecks weiterer Ermittlungen, ihn zu photographieren, nach dem Bertillon-System zu messen und Fingerabdrücke von ihm zu machen» (Luxemburger Wort, 23 octobre 1906).

A Luxembourg on enseignait la nouvelle «anthropométrie» élargie et le grand-public fut littéralement bombardé d'informations. Un avertissement aux malfaiteurs ?

«Anthropometrie. Wie wir vernehmen, ist die anthropometrische Abteilung im Grundgefängnis mit neuen Apparaten ausgerüstet worden. Eine größere Anzahl Gendarmen werden mit dem anthropometrischen System vertraut gemacht» (Luxemburger Wort, 3 mai 1911).

«Wissenschaftliche und technische Polizei. Seit dem 9. I. d. Mts. hat in der hiesigen Gendarmerie-Kaserne ein Vortrag begonnen über die

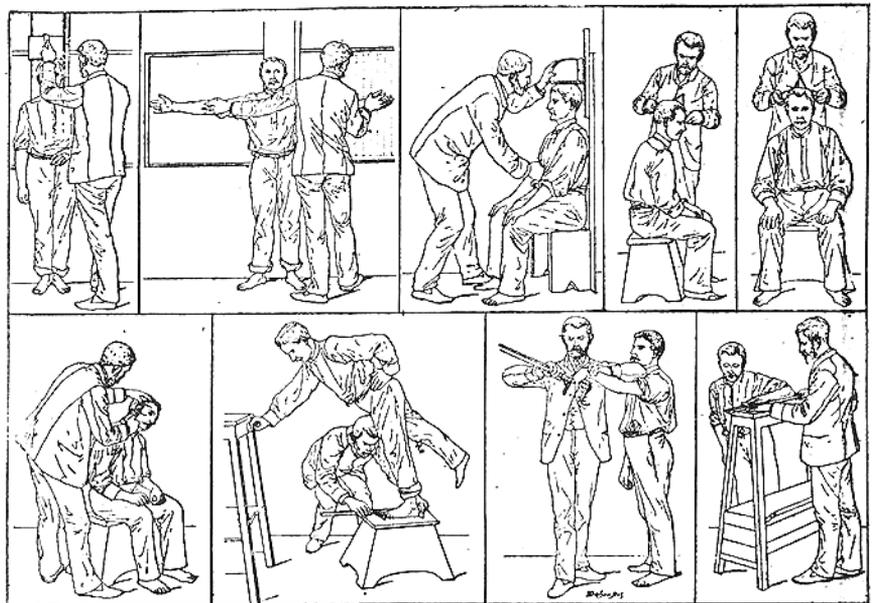
wissenschaftliche und technische Polizei. Der theoretische Teil dieses Vortrages wird geleitet von Hrn. Ensch, Unterverwalter der Strafanstalten, während der technische Teil von dem Anthropometer an den Strafanstalten, Herrn Molitor, ausgeführt wird. Letzterer hat im vergangenen Jahre an diesen Studien an der Universität Lausanne, unter der Direktion des Herrn Professors Reiß daselbst teilgenommen. Sämtliche Gendarmerie-Stationskommandanten des Großherzogtums sowie die Lokalpolizei Luxemburgs nehmen an diesem Unterrichte teil. Dieselben werden durch oben genannte Herren praktisch, und theoretisch unterrichtet über Verhalten am Tatort, in Fällen von Diebstahl oder Mord, von Fahndung nach Tat Spuren, Aufnahme von Fingerabdrücken, Fußspuren, Einbruchswerkzeugspuren usw. Dieser Kursus verdiente in verschiedenen

Punkten der Öffentlichkeit mitgeteilt zu werden, damit auch der Privatmann gegebenenfalls handeln könnte» (Luxemburger Wort, 24 mai 1911).

Rudolph Archibald Reiss (1875-1929), promu docteur en sciences naturelles de l'université de Lausanne en 1898, expert en photographie, avait créé la première école de police scientifique du monde, en 1909, à Lausanne, une école anciennement nommée Institut de Police Scientifique et de Criminologie (IPSC).

Le guichetier Molitor avait appris son métier chez ce spécialiste de la première heure. L'Institut de police scientifique de Lausanne continue d'ailleurs à faire figure d'éminence grise de la recherche dans le domaine de la police scientifique, en Suisse et dans le monde.

Retournons à Luxembourg où les techniques modernes étaient enseignées avec beaucoup de tapage publicitaire dès 1911.



Relevé du signalement anthropométrique (Système Bertillon). Collin. n. d. Collin Fabrique d'Instruments de Chirurgie: Anthropologie/Anthropométrie.

«Anthropometrischer Kursus. Am Samstag nimmt der den Gendarmerie-wachtmeistern und Brigadiers der hauptstädtischen und der Holericher Polizei erteilte anthropometrische Kursus sein Ende. Dem Schlußkursus werden der Generalstaatsanwalt und mehrere andere höhere Magistratspersonen beiwohnen» (Luxemburger Wort, 5 juillet et 10 juillet 1911).

«Anthropometrischer Dienst. Herr Oberleutnant Ferron weilt seit einigen Tagen in Paris, um den französischen anthropometrischen Dienst kennen zu lernen» (Luxemburger Bürgerzeitung, 14 novembre 1911).

Le nouveau système ne tardait pas à être mis à l'épreuve. Dans le cas d'un meurtre à Welfrange d'abord,

«(..) Von sämtlichen Fuß- und Fingerspuren sind anthropometrische Aufnahmen gemacht worden» (Luxemburger Wort, 28 septembre 1911).

dans le cas d'un suicide ensuite:

«Lebensmüde. Gestern morgen bemerkte ein Oktroibeamter an der Hebestelle beim Rondell hinter dem Park des Pescatorestiftes die Leiche einer erhängten Mannesperson. (..) Die Leiche wurde in die Morgue geschafft, wo von ihr eine anthropometrische Aufnahme gemacht

## Le Congrès international de police judiciaire tenu à Monaco du 14 au 18 avril 1914 proposa la dactyloscopie comme méthode internationale pour l'enregistrement des criminels.

werden soll» (Luxemburger Bürgerzeitung, 1 avril 1913).

Dans l'affaire du meurtre Reuter les empreintes digitales conduisirent à un suspect déjà emprisonné pour d'autres méfaits,... donc déjà dactyloscopié:

«Durch die anthropometrische Aufnahme der Fingerabdrucke ist es gelungen, einen zweiten Verdächtigen in Haft zu nehmen. Es handelt sich um einen gewissen Schmidt aus Stadtgrund, der z.Z. eine Gefängnisstrafe verbüsst. Auch seine Haushälterin wurde in Haft genommen. Die am Tatorte vorgefundenen Fingerabdrücke sollen genau mit denen des Verdächtigen übereinstimmen» (Luxemburger Bürgerzeitung, 10 février 1914).

### Epilogue

Premier bureau de dactyloscopie mis en place par Scotland Yard en 1901. Le Congrès international de police judiciaire tenu à Monaco du 14 au 18 avril 1914 proposa la dactyloscopie comme méthode internationale pour l'enregistrement des criminels, la pre-

mière guerre mondiale retardant l'application de cette proposition. Mais en fait: la dactyloscopie est-elle infailible ? En 1935 un juge refusa – une première - de condamner un suspect à Glasgow malgré des empreintes digitales compromettantes présentées par l'inspecteur Parrott de Scotland Yard – le juge était convaincu que ces traces avaient été placées intentionnellement par un inconnu dans le but de confondre la justice (Escher Tageblatt, 3 septembre 1935). Ce qui n'a pas empêché la dactyloscopie de se propager et de devenir une méthode internationalement reconnue.

Saviez-vous que les empreintes des jumeaux univitellins diffèrent ! Déjà entendu de l'absence génétique de dessin papillaire, de l'adermatoglyphie ? Cinq familles en tout sont porteuses de cette anomalie connue depuis 2007.

A une époque où l'empreinte génétique prend de plus en plus d'ampleur il m'a semblé intéressant de retourner aux sources. J'ai été surpris de tomber sur des noms de médecins et fils de médecins ! ■

# TRIPLIXAM®

perindopril arginine / indapamide / amlodipine





*Pour vos patients*

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



**Ateliers de relaxation, de stabilisation émotionnelle**

Chaque mardi de 13h30 à 15h30  
Salle de conférence au 1<sup>er</sup> étage du site CHL Maternité

**Mardi 11 juin**

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

**Lundi 24 juin**

Atelier de psycho-oncologie présenté par K. Goncalves (psychologue)  
Entspannungsgrupp (Lu).

**Mardi 09 juillet**

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

**Atelier éthique**

**Mercredi 12 juin à 18h00**

«L'autorité parentale conjointe: les défis de la co-parentalité»  
Atelier animé par Me Valérie Dupong, avocat à la Cour  
Lieu: CHL Centre - 18h00

**Journée Hypnose**

**Jeudi 27 juin**

«Journée Hypnose 2019: L'hypnose pour accompagner le patient»  
Lieu: Amphithéâtre du CHL  
Inscription en ligne sur le site internet  
www.chl.lu



**Les animations de groupe 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



**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



**Nos offres francophones:**

**Massage pour bébés**

Dudelage: à partir de juin

**Atelier «Porte-Bébés»**

Itzig: le 18.05, samedi matin

**Ateliers de communication bienveillante**

Belvaux: à partir de mai

**Kurse in der Schwangerschaft:**

**Hypnobirthing®**

In Luxemburgisch/Deutsch, in Itzig: Beginn im Juni - für Paare mit Geburtstermin ab 25.07

**Fit for 2**

Fortlaufender Kurs in Itzig: jeweils mittwochabends

**Kurse nach der Geburt:**

**Rückbildung**

Itzig: ab Mai jeweils mittwochnachmittags



MAI 2019

**Mercredi 22/05 de 13h à 14h**  
**SÉMINAIRES DU MERCREDI**  
**À LA KANNERKLINIK**

Lieu: Salle de réunion au -1 de la KannerKlinik  
Thème: Approche de l'ictère aux urgences  
Orateur: Dr L. Bagze - Info: [www.chl.lu](http://www.chl.lu)

**Lundi 24/06 à 8h15**  
**CHEST CONSENSUS MEETING**

Lieu: Salle de staff de l'unité 40 (4<sup>ème</sup> étage, CHL Centre)  
Thème: Mucoviscidose  
Orateur: Dr H. De La Barrière  
Info: [www.chl.lu](http://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](http://www.hopitauxschuman.lu)

**Mardi 25/06 de 17h à 18h**  
**MARDIS EN NEUROSCIENCES**

Lieu: Salle R2B, CHL Centre  
Thème: Case report  
Orateur: Dr S. Binck  
Info: [www.chl.lu](http://www.chl.lu)

JUILLET 2019

**Mardi 09/07 de 17h à 18h**  
**MARDIS EN NEUROSCIENCES**

Lieu: Salle R2B, CHL Centre  
Thème: Les psychothérapies en santé mentale  
Orateur: Dr L. Le Saint  
Info: [www.chl.lu](http://www.chl.lu)

SEPTEMBRE 2019

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

Organisé par le Luxembourg Institute of Health  
Info: [www.lih.lu](http://www.lih.lu)

OCTOBRE 2019

**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](http://www.hkb.lu)

**Mercredi 02/10 de 17h30 à 18h30**  
**COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS**

**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](http://www.chl.lu)

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](http://www.chl.lu)

## Vendredi 11/10 14<sup>ÈME</sup> JOURNÉE D'ETUDE

Lieu: Alvisse Parc Hôtel

Thème: Bientraitance : des paroles et des actes

Renseignements: myriam.pirretz@hopitauxschuman.lu – (+352) 26 333 9002

## Lundi 18/11 à 8h15 CHEST CONSENSUS MEETING

Lieu: Salle de staff de l'unité 40 (4<sup>ème</sup> étage, CHL Centre)

Thème: Pneumonie communautaire de l'adulte

Orateurs: Dr K. Abou Hamdan et Dr G. Wirtz

Info: www.chl.lu

## Lundi 21/10 à 8h15 CHEST CONSENSUS MEETING

Lieu: Salle de staff de l'unité 40 (4<sup>ème</sup> étage, CHL Centre)

Thème: BCPO

Orateur: Dr M. Schlessler

Info: www.chl.lu

DÉCEMBRE 2019

## Mercredi 04/12 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

## Lundi 16/12 à 8h15 CHEST CONSENSUS MEETING

Lieu: Salle de staff de l'unité 40 (4<sup>ème</sup> étage, CHL Centre)

Thème: Syndrome d'apnées du sommeil

Orateur: Dr K. Abou Hamdan

Info: www.chl.lu

**Vous avez un événement ou une conférence à annoncer ?** Envoyez toutes les informations sans plus attendre à Françoise: fmoitroux@dsb.lu

N°113 - MAI 2019  
**Semper**  
LUXEMBOURG

### Rédacteur en chef

Dr Eric Mertens  
drmertens@dsb.lu

### Secrétaire de rédaction

Françoise Moitroux  
fmoitroux@dsb.lu

### Directrice artistique

Nathalie Ruykens  
nruykens@dsb.lu

### Rédaction

Céline Buldgen  
cbuldgen@dsb.lu

Sandrine Stauner-Facques  
sstauner@dsb.lu

### Photographe Semper

Michel Brumat

### Ont collaboré à ce numéro

Dr C. Biéva, Dr H. Kugener, Samuel, A-G. Van Wallegghem

### 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](http://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

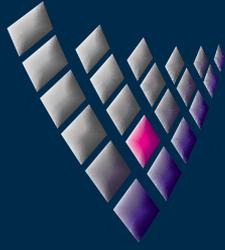
Roseline Lhote  
Tél. +352 691 22 99 22  
rlhote@dsb.lu

### Directeur général

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

EN MAI, FAIS CE  
QU'IL TE PLAÎT...





# Xarelto<sup>®</sup>

rivaroxaban



Science for a **better life**

# VOTRE PATIENT CAD\* STABLE EST-IL PROTÉGÉ DE MANIÈRE OPTIMALE ?

UNE CHOSE EST CERTAINE,  
18% DE VOS PATIENTS SERONT  
VICTIMES D'UN ÉVÈNEMENT  
CARDIO-VASCULAIRE MAJEUR  
D'ICI 2023.\*\*

## Quel est le risque ?

Parlez-en à votre patient !

[www.risqueresiduel.be](http://www.risqueresiduel.be)

\* CAD: Coronary Artery Disease

\*\* Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M. et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA. 2010;304(12):1350-7

