

# Semper

LUXEMBOURG

## DOSSIER DIABÈTE

Diabétologues, cardiologues, généralistes:  
vers un nouveau modèle  
de prise en charge?



## PORTRAIT

Valérie Ajzenman

General Manager de Boehringer-Ingelheim  
Belgique et Luxembourg

## INTERVIEW DU MOIS



**Dr Pascal Stamet**  
DIRECTEUR MÉDICAL DU CGDIS

### PRÉVENTION

Tabac et santé pulmonaire

### RECHERCHE

Premier pas vers des traitements  
anti-cancéreux personnalisés ?

### PATRIMOINE

Résidence secondaire en Espagne:  
les points d'attention

### ÉVASION

Envie d'exception, pensez au  
Club Med

**daflon<sup>®</sup> 500** MICRONISÉ

Fraction flavonoïque purifiée micronisée

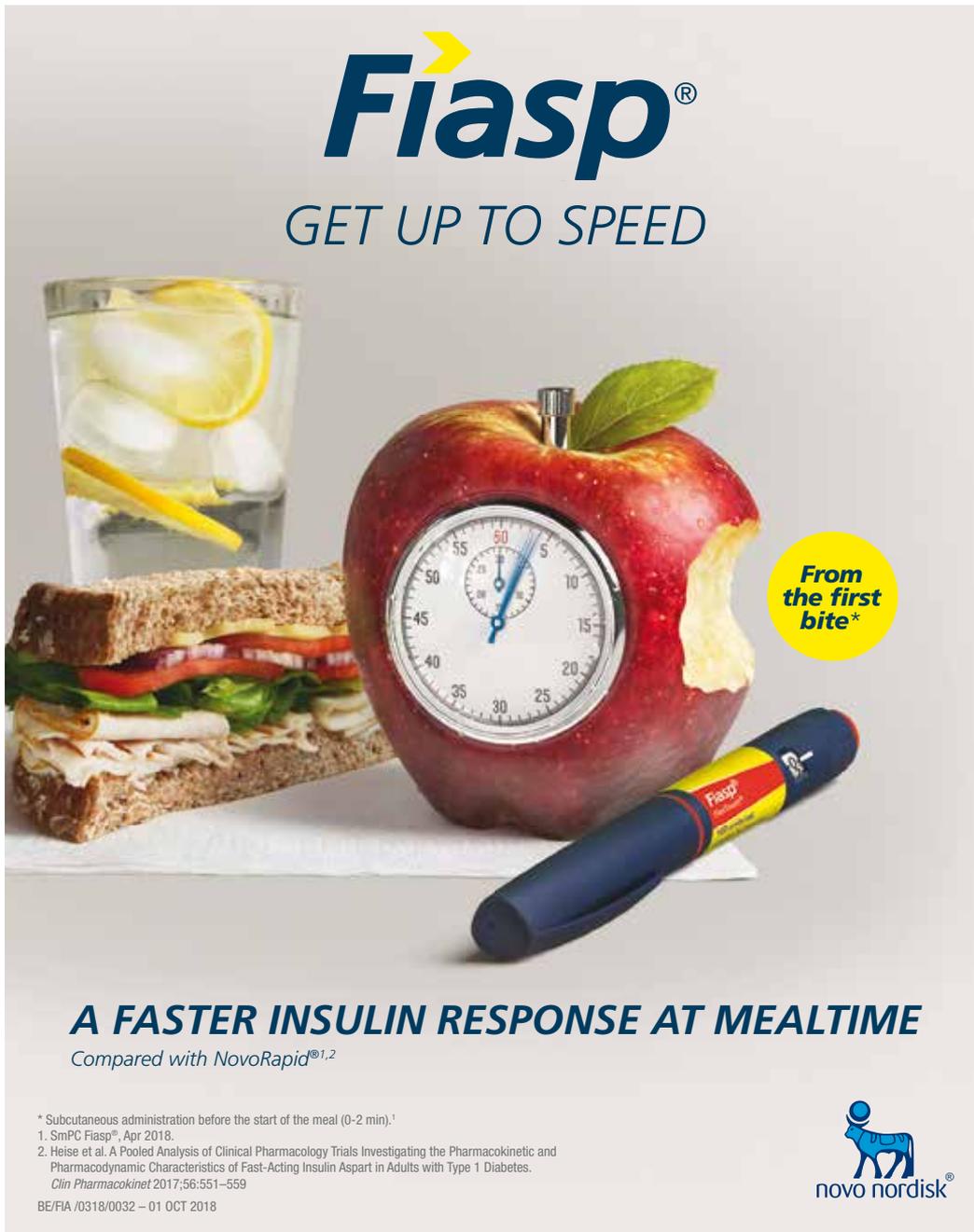
**180**  
**COMPRIMÉS**



▼ 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

**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>

1. SmPC Fiasp®, Apr 2018.  
2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinetics* 2017;56:551-559

BE/FIA/0318/0032 – 01 OCT 2018



**Method of administration:** Subcutaneous injection: Fiasp is recommended to be administered subcutaneously in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. **Administration with a pre-filled pen (FlexTouch):** The pre-filled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwisT® injection needles. The pre-filled pen delivers 1-80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colour-coded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used. **Administration with a syringe:** The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. **Intravenous use:** If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using

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

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, lipatrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.2% vs. 0% in comparator)]. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of 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:** medicinal prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 04/2018.

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

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

## Regards tournés vers Luxembourg



Combiner un événement national et un événement international au Luxembourg permet de prendre la mesure des spécificités et des atouts du Grand-Duché dans le domaine des soins de santé.

Ainsi, le 11 mai dernier à Mondorf, des professionnels luxembourgeois et étrangers ont pu échanger sur la prise en charge du diabète dans leurs pays respectifs. Faut-il rappeler à cet égard combien les praticiens luxembourgeois - et surtout leurs patients - sont favorisés par rapport à plusieurs pays voisins, en pouvant bénéficier des meilleurs traitements sans souffrir de retards d'accès aux soins engendrés par des contraintes réglementaires tatillonnes?

Cet atout du Luxembourg émerge également de l'entretien que nous avons eu avec Valérie Ajzenman, General Manager de Boehringer-Ingelheim Belgique et Luxembourg, qui a d'emblée pris la mesure de l'unicité du système de santé luxembourgeois, et surtout des professionnels qui font ses différences. Tout comme d'autres sociétés, à l'initiative notamment du travail accompli par l'Association Pharmaceutique Luxembourgeoise.

Cette place du Luxembourg, dans le classement européen ou mondial, est d'ailleurs régulièrement confirmée par différents instituts indépendants, avec par exemple le *Legatum Prosperity Index*, qui place notre système de santé en première position mondiale, devant Singapour et la Suisse.

Attention toutefois. Nous l'avons écrit avant les dernières législatives: en 2030 la population du pays pourrait avoir progressé de 25 à 33%. Ce paramètre, combiné au défi de la pyramide des âges et des maladies chroniques, objet de toutes les attentions du département de santé publique du LIH, nécessitera de maintenir une réflexion continue sur la densité médicale et la place de chaque acteur.

*Dr Eric Mertens*



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

Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?  
Un service offert gratuitement au corps médical,  
sur simple mail à: [info@connexims.lu](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. **INFORMATIONS CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques. **Posologie:** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Personnes âgées ( $\geq 65$  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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), 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 par 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 

# Dans ce numéro

## 8 **PORTRAIT** .....

### **Valérie Aizenman**

General Manager de Boehringer-Ingelheim  
Belgique et Luxembourg

## 10 **DOSSIER DIABÈTE** .....

### **Sweet Heart - Les nouveaux antidiabétiques oraux en cardiologie (Bourglinster, 27 avril) Prise en charge du diabète: Prévenir, traiter et guérir à tout âge (Mondorf, 11 mai)**

- p. 10** Diabète et cardiologie:  
l'heure de la concertation
- p. 11** EDEG 2019: un événement majeur organisé au  
Luxembourg
- p. 12** Epidémiologie du diabète au Luxembourg
- p. 16** Le regard du cardiologue
- p. 20** Oui, le diabète de type 2  
concerne la cardiologie
- p. 21** Le point de vue du diabétologue
- p. 22** Vers quelle organisation des soins?
- p. 23** Le «Chronic Care Model»: comment ça marche?
- p. 24** Exemple d'approche multidisciplinaire: les jeunes
- p. 26** Quelle place pour la chirurgie métabolique?
- p. 27** Education thérapeutique du patient:  
expériences du CHEM et du Domaine Thermal  
de Mondorf
- p. 28** Les 40 ans de l'ALD

## 30 **PRÉVENTION** .....

Le tabac et la santé pulmonaire  
Journée mondiale sans tabac 2019

## 32 **RECHERCHE** .....

Premier pas vers des traitements anti-cancéreux  
personnalisés ?

## 35 **CONGRESS** .....

### **AAN 2019**

- p. 35** La santé dans l'assiette (ou plutôt le verre)  
des sujets atteints de SEP ?
- p. 36** Le rebond post-partum de la SEP  
appartient-il au passé ?

## 37 **INTERVIEW DU MOIS** .....

### **Dr Pascal Stammet**

Réforme des services de secours et renforcement du  
SAMU: des changements concrets sur le terrain

## 44 **PATRIMOINE** .....

Résidence secondaire en Espagne:  
les points d'attention

## 46 **ÉVASION** .....

Envie d'exception, pensez au Club Med

## 48 **CONCOURS** .....

*Marlène Dietrich, La scandaleuse de Berlin,*  
de Jean-Paul Bled.  
*Quand maman plantait des brosse à dents,*  
de Christelle Bardet

## 49 **SORTIES** .....

## 50 **POUR VOS PATIENTS** .....

## 52 **AGENDA** .....

## 54 **LE COUP DE PATTE DE SAMUEL** .....

Diabète et cardiologie



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

## Le Tabac et la santé pulmonaire – Journée mondiale sans tabac 2019



Chaque année, le 31 mai, l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et ses partenaires célèbrent la Journée mondiale sans tabac. Le tabagisme actif et passif augmentent le risque de contracter de nombreuses maladies et de mourir prématurément.

30-31



## Premier pas vers des traitements anti-cancéreux personnalisés ?

Le LIH lance une étude clinique pilote avec des partenaires nationaux afin de tester une méthode qui pourrait permettre de faire des choix de thérapies personnalisées pour les patients atteints d'un cancer.

32-33



## Réforme des services de secours et renforcement du SAMU

Depuis le 1er juillet 2018, tous les services de secours sont regroupés au sein d'une seule structure : le Corps grand-ducal d'incendie et de secours (CGDIS). Cet établissement public, qui est sous la responsabilité partagée de l'état et des communes, fait suite à la réforme des services de secours.

37-40



44-45

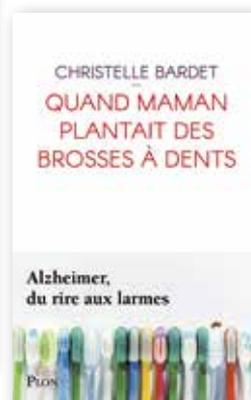
## Résidence secondaire en Espagne: les points d'attention

Les vacances d'été approchent et l'envie d'acquérir sa résidence secondaire pourrait se faire sentir... Il n'en reste pas moins qu'acquérir et détenir un bien immobilier dans un pays autre que son pays de résidence n'est pas neutre et nécessite d'être conscient des problématiques afin de les anticiper, le cas échéant, dans le cadre d'une transmission préparée.

AVANTAGES  
**Semper**  
LUXEMBOURG

## Concours

Semper Luxembourg vous offre des exemplaires du livre *Marlène Dietrich, La scandaleuse de Berlin*, de Jean-Paul Bled, et du livre *Quand maman plantait des brosses à dents*, de Christelle Bardet.



48

# TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection



74%  
70%

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 (ADNr). **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (FlexTouch®). Solution neutre, incolore et limpide. **Indication** : Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. **Posologie et mode d'administration** : POSOLOGIE : Ce médicament est une insuline basale pour administration sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline dégludec, est exprimée en unités. Une (1) unité d'insuline dégludec correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine, à 1 unité d'insuline glargine (100 unités/ml) ou à 1 unité d'insuline détériorée. Chez les patients diabétiques de type 2, ce médicament peut être administré seul ou en association avec des antidiabétiques oraux, des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou une insuline en bolus. Chez les patients diabétiques de type 1, Tresiba doit être associé à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas. La dose de Tresiba doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose d'insuline en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. **Tresiba 100 unités/ml et Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli** : Tresiba est disponible en deux concentrations (dans certains pays). Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Cependant, les paliers de dose sont différents pour les deux concentrations de ce médicament. Avec Tresiba 100 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité. Avec Tresiba 200 unités/ml (non disponible au Luxembourg), il est possible d'administrer une dose de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités. Le volume injecté est alors diminué de moitié comparé au volume injecté avec les insulines basales concentrées à 100 unités/ml. Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient. **Flexibilité de l'heure d'administration de la dose** : Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, Tresiba permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la flexibilité de l'heure d'administration de la dose avec Tresiba chez les enfants et les adolescents. Il est conseillé aux patients qui oublient une injection de la faire dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. **Initiation** : Patients diabétiques de type 2 : La dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. **Patients diabétiques de type 1** : Tresiba doit être utilisé une fois par jour avec l'insuline administrée au moment du repas et nécessite ensuite des ajustements de dose individuels. **En remplacement d'autres insulines** : Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines d'action courte ou d'action rapide ou des autres traitements antidiabétiques concomitants. **Patients diabétiques de type 2** : Chez les patients diabétiques de type 2, et précédemment traités par insuline basale administrée une fois par jour, basale-bolus, prémélangée ou sous insuline qu'ils mélangent eux-mêmes, le passage de l'insuline basale à Tresiba peut se faire dose par dose sur la base de la dose précédente d'insuline basale quotidienne, suivi par des ajustements de dose individuels. Une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale, suivie par des ajustements de dose individuels, devra être envisagée en cas de : passage d'une insuline basale administrée deux fois par jour à Tresiba, de passage de l'insuline glargine (300 unités/ml) à Tresiba. **Patients diabétiques de type 1** : Chez les patients diabétiques de type 1, une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale quotidienne ou de la composante basale d'un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline doit être considérée, suivi par des ajustements de dose individuels en fonction de la réponse glycémique. **Utilisation de Tresiba en association avec des agonistes des récepteurs du GLP-1** chez les patients diabétiques de type 2 : Lors de l'ajout de Tresiba à des agonistes des récepteurs du GLP-1, la dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. Lors de l'ajout d'agonistes des récepteurs du GLP-1 à Tresiba, il est recommandé de diminuer la dose de Tresiba de 20% afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, la posologie doit être ajustée individuellement. **POPULATIONS PARTICULIÈRES** : **Patients âgés (> 65 ans)** : Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Troubles rénaux ou hépatiques** : Tresiba peut être utilisé chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 1 an. Ce médicament peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an. Lors du passage de l'insuline basale à Tresiba, une diminution de la dose de l'insuline basale et bolus devra être envisagée de façon individuelle afin de diminuer le risque d'hypoglycémie. **MODE D'ADMINISTRATION** : Voie sous-cutanée uniquement. Tresiba ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait 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 de 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/actes/pharmacie-medicament/index.html](http://www.mns.public.lu/fr/actes/pharmacie-medicament/index.html). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/12/807/004 (5 stylos préremplis). **Date de mise à jour du texte** : 10/2017

Tresiba®, FlexTouch®, NovoFine® et 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 aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013; 30:1293-1297. 4. 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

# Valérie Ajzenman

## General Manager de Boehringer-Ingelheim Belgique et Luxembourg

*Depuis le mois de février, Valérie Ajzenman préside aux destinées de Boehringer-Ingelheim pour notre pays. Rencontre pour un entretien passionné, sur son métier et sur une entreprise qu'elle a rejointe il y a plus de 15 ans.*

Depuis sa création en 1885, Boehringer-Ingelheim est restée une entreprise 100% familiale. Pour V. Ajzenman, c'est réellement là une spécificité rare, qui se traduit au quotidien, notamment par une volonté farouche de conserver son indépendance.

Et dans le même temps, nous parlons d'une entreprise de plus de 50.000 employés, riche de 147 implémentations dans le monde, qui fait partie du top 20 de l'industrie pharmaceutique, et occupe même la 14<sup>e</sup> place en Belgique et la 9<sup>e</sup> place au Luxembourg, où Boehringer-Ingelheim emploie 165 personnes.

### La marque d'une entreprise familiale

Valérie Ajzenman: *«J'ai eu la chance de travailler en Allemagne, à Ingelheim, où vous êtes encore en contact avec la famille Boehringer. Comme employée d'une grande société, c'est un élément marquant. Un autre est la notoriété de l'entreprise dans toute la région. J'habitais à une quarantaine de minutes du siège, et pour mes voisins, le fait de travailler chez Boehringer était un réel élément de fierté et de reconnaissance. D'ailleurs, la longévité des parcours professionnels témoigne de l'attachement de chacun au sein de la société.»*

### Objectif: neuf «first in class» d'ici 2025

Les deux pôles principaux de Boehringer-Ingelheim sont évidemment la santé humaine, qui représente 72,5% du chiffre d'affaires, mais aussi la santé animale, ce que les médecins ne savent pas toujours, activité où la société place de grandes ambitions.

En santé humaine, Boehringer-Ingelheim est évidemment très bien implanté dans la sphère respiratoire, avec le Spiriva, le Spioto, l'OFEV. Un autre produit majeur qui fêtera bientôt ses dix ans est l'anticoagulant Pradaxa. Boehringer-Ingelheim est aussi une référence dans le diabète, avec le Jardiance en figure de proue, qui s'est vu décerner le Prix Galien international. Et enfin, Boehringer-Ingelheim est également bien présent en oncologie.

Derrière ces succès, pas de recette miracle, mais un investissement majeur en recherche et développement, à hauteur de 18% du chiffre d'affaires net en 2018. V. Ajzenman: *«A l'heure actuelle, nous avons 90 produits en phase préclinique ou clinique, avec l'ambition de mettre à la disposition du corps médical neuf nouveaux médicaments ou nouvelles indications d'ici 2025. Et nous parlons de first in class, et pas de me too.»*

### Et le Luxembourg, dans tout cela?

Au sein de Boehringer-Ingelheim, le BeLux fait partie des mid-size countries, où l'on retrouve pêle-mêle le Luxembourg, la Belgique, les Pays-Bas, le Danemark, la Suède, le Portugal et la Grèce... des pays qui occupent néanmoins une place importante: plus de 700 patients, dans 38 études, ont ainsi été recrutés sur le terrain belgo-luxembourgeois en 2018.

V. Ajzenman: *«Cette organisation est importante, car le fait que divers pays d'Europe soient groupés dans une entité commune offre à ces pays une visibilité plus importante, aux côtés de grosses entités telles que l'Allemagne, la France ou le Royaume-Uni, par exemple.»*

V. Ajzenman note à cet égard que le développement des registres confère aujourd'hui un intérêt croissant au Grand-Duché de Luxembourg, où l'on ressent une volonté politique de soutenir l'innovation, pour la participation à la recherche innovante.

V. Ajzenman: *«Le développement des registres confère aujourd'hui un intérêt croissant au Grand-Duché de Luxembourg pour la participation à la recherche innovante.»*

Pour Valérie Ajzenman, les choses sont claires: le Grand-Duché de Luxembourg justifie, par son envie d'être pionnier, une approche spécifique. *«On ne peut pas se contenter de transposer des projets belges. Il faut reconnaître la différence luxembourgeoise, qui est même souvent une opportunité pour la Belgique, car souvent les évolutions qui se dessinent au Luxembourg n'arrivent en Belgique que quelques années plus tard. Sans compter que le niveau de compétences en médecine générale y est remarquablement élevé.»*



## BIO EXPRESS

Valérie Ajzenman est diplômée en sciences économiques de l'ULB (Bruxelles).

Quatre hommes partagent sa vie: ses trois fils - l'aîné de 9 ans, des jumeaux d'un peu plus de 6 ans - et Gregory son mari, photographe de presse.

Citation favorite d'une manager passionnée par les gens

*«Seul on va plus vite, ensemble on va plus loin»*  
(proverbe africain)

*gens. Une baguette magique enlèverait cette dimension... Mais voici mes priorités actuelles, en quelques points:*

- *Consolider nos succès, afin que les patients puissent bénéficier le plus rapidement possible des traitements innovants les meilleurs qui soient.*
- *Poursuivre notre transformation vers encore plus de dialogue, avec les patients et avec les médecins, dont nous devons comprendre les réalités.*
- *Enfin, préparer notre futur grâce à la préparation optimale de nos lancements de produits. La numérisation modifie fortement le secteur de la santé et nous offre des opportunités, par exemple en termes d'intelligence artificielle.*

*Sous-jacente à ces différents axes, on retrouve un commun dénominateur: davantage de collaborations. Avec les médecins, avec nos équipes, avec les institutions, notamment, au Grand-Duché, avec les chercheurs et l'Association Pharmaceutique Luxembourgeoise.» ■*

*Valérie Ajzenman: «Dans une société telle que Boehringer-Ingelheim, on peut véritablement réfléchir en termes de générations plutôt qu'en termes de trimestres.»*

### Le patient au centre

Une autre caractéristique de l'empreinte familiale de Boehringer-Ingelheim est la place accordée au patient, à l'humain.

*V. Ajzenman: «Nous avons toujours parlé du patient, avant tout. Car le patient c'est aussi un jour ou l'autre un proche, pour chacun. Mais progressivement, cela se traduit par une*

*réelle patient-centricity, avec une volonté d'impliquer de façon croissante les associations de patients, car au 21<sup>e</sup> siècle, de plus en plus les patients prennent eux-mêmes leur santé en mains, et deviennent partenaires de leur médecin.»*

### Et si Valérie Ajzenman avait une baguette magique... ...que voudrait-elle changer?

*V. Ajzenman: «Je n'aimerais pas avoir cette baguette magique. J'aime trop travailler et construire avec les*

*Dr E. Mertens,  
pour Semper Luxembourg,  
d'après un entretien  
avec Valérie Ajzenman*

# Diabète et cardiologie: l'heure de la concertation

*Le concept de troubles cardio-métaboliques n'est pas qu'un exercice sémantique, et les liens entre le diabète et les pathologies cardiovasculaires sont connus de longue date. Mais au-delà des mécanismes physiopathologiques, l'évolution de l'arsenal thérapeutique rend aujourd'hui indispensable la réflexion entre les spécialités concernées - cardiologues, diabétologues, néphrologues, internistes, généralistes... - pour offrir au patient la meilleure prise en charge. C'est avec cette réflexion que deux événements majeurs étaient organisés récemment au Luxembourg.*

*D'abord la matinée **Sweet Heart - Les nouveaux antidiabétiques oraux en cardiologie**, organisée le 27 avril au château de Bourglinster par la Société Luxembourgeoise de Cardiologie et la Société Luxembourgeoise de Diabétologie, et la matinée **Prise en charge du diabète: Prévenir, traiter et guérir à tout âge**, organisée le 11 mai au Domaine Thermal de Mondorf à l'initiative du Luxembourg Institute of Health, sous l'égide du Dr Carine de Beaufort, du Dr Frédéric Dadoun et du Dr Jean Beissel, en matinée d'ouverture du 54<sup>e</sup> congrès annuel du European Diabetes Epidemiology Group (EDEG), qui se tenait pour la première fois à Luxembourg. Le présent dossier en propose une synthèse.*

Dr Eric Mertens



## EDEG 2019: un événement majeur organisé au Luxembourg

Chaque année, le congrès international *European Diabetes Epidemiology Group (EDEG)* a pour but de favoriser et de faciliter la recherche épidémiologique sur le diabète, ses facteurs de risque, ses complications. Réunissant près de 150 experts internationaux du domaine de la diabétologie, ce congrès de haut niveau traite à titre d'exemple de sujets tels que le diabète gestationnel et les risques pendant l'enfance, la nutrition dans le cadre de la maladie, les risques et les complications des diabètes de types 1 et 2, la recherche sur les biomarqueurs de la maladie, ou encore le diabète et le vieillissement.

Pour la première fois cette année, c'est au *Department of Population Health* du LIH, fortement axé sur la surveillance et l'évaluation de l'état de santé ainsi que sur l'efficacité et l'accessibilité des services de santé pour la population luxembourgeoise, qu'est revenue la mission de co-organiser cet événement avec le *European Diabetes Epidemiology Group (EDEG)*. Les chercheurs du LIH ont largement contribué au programme de la conférence en y présentant les projets de recherche développés dans le domaine au Luxembourg. Une belle vitrine pour la recherche

luxembourgeoise, comme le souligne le Pr Laetitia Huiart, Directrice du *Department of Population Health* du LIH: «Ce congrès est un temps fort de la recherche en épidémiologie sur le diabète. Intégrant une vision innovante et personnalisée de la prévention et de la prise en charge, il rassemblera les plus grands spécialistes internationaux du domaine.» «Cette conférence pourrait générer de nouvelles recommandations au niveau de la santé publique ou clinique», conclut quant à elle le Dr Gloria Aguayo, qui a oeuvré pendant de nombreux mois pour organiser la rencontre

EDEG au Luxembourg. Une belle réalisation, mais aussi et surtout un travail d'équipe qui mérite d'être salué.

### Partenaires et financement

On ne manquera pas de souligner également le partenariat avec les sponsors, qui ont compris l'enjeu pour les chercheurs et pour le rayonnement d'une institution telle que le *Luxembourg Institute of Health*.

Ainsi, la conférence nationale "Prise en charge du diabète: Prévenir et guérir à tout âge" est organisée par le *Luxembourg Institute of Health* en partenariat avec *Semper Luxembourg*, le Ministère de la Santé, la Société Luxembourgeoise de Diabétologie, la Société Luxembourgeoise de Cardiologie, Sport Santé, les laboratoires Medtronic, Boehringer Ingelheim, Abbott, Novo Nordisk, Prophac, Zkope HealthCare, Delen Private Bank Luxembourg et avec le soutien du Fond National de la Recherche (projet RESCOM 12954278).

La conférence internationale, par ailleurs, co-organisée par le *European Diabetes Epidemiology Group (EDEG)* et le *Luxembourg Institute of Health*, a été soutenue par une subvention RESCOM (projet 12954278) du Fonds national de la Recherche ainsi que par la Direction de la Santé du Ministère de la Santé. ■



Selon la Fédération internationale du diabète, en 2017, environ 425 millions d'adultes étaient atteints de diabète. En 2045, ce chiffre atteindra 629 millions, le plus grand nombre de diabétiques ayant entre 40 et 59 ans.



# ÉPIDÉMIOLOGIE du diabète au Luxembourg

Au Luxembourg, on dispose de différentes données pour évaluer l'épidémiologie du diabète. Parmi ces données, les deux études ORISCAV (Observation des Risques et de la Santé Cardiovasculaire au Luxembourg) et l'étude EHES (Etude Européenne sur la Santé au Luxembourg) sont particulièrement intéressantes. C'est au Dr Gloria Aguayo qu'est revenu le soin d'en faire la synthèse.

Nous avons déjà évoqué les enseignements de ces études, raison pour laquelle nous nous concentrons sur quelques chiffres. ORISCAV-LUX (2007-2008), pour commencer, a identifié une prévalence de 4,4% du diabète au Luxembourg, dont 39% et 32% non traités, respectivement, chez les femmes et chez les hommes.

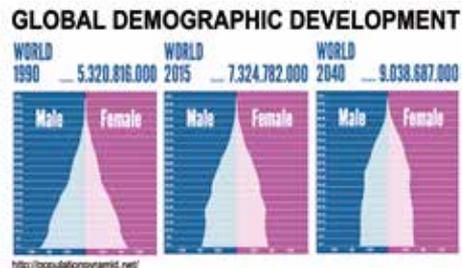
L'étude EHES-LUX (2013-2015), quant à elle, identifie également 5% de diabétiques, mais surtout 25% de pré-diabétiques. Un chiffre croissant en fonction de l'âge, avec 62,6% de diabétiques ou de pré-diabétiques après

55 ans. Enfin, il est intéressant aussi d'examiner les facteurs de risque objectifs par ces études (voir figures).

## Ce qu'il faut en déduire

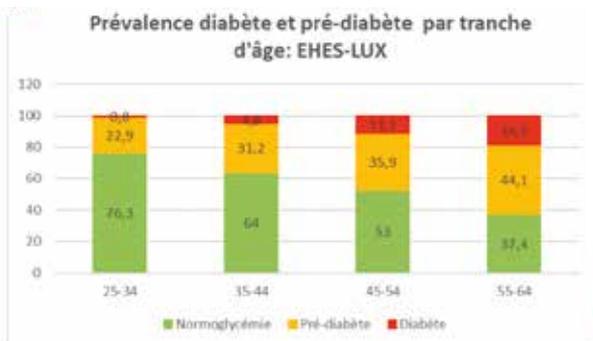
On dispose au Luxembourg de données de plus en plus précises, avec une évolution au fil des études de mesures indirectes (données de prescription) à des études de population (ORISCAV), mais aussi de méthodes subjectives à objectives (ORISCAV 2).

Les résultats montrent que la prévalence du diabète semble stable, mais que certains facteurs de risque

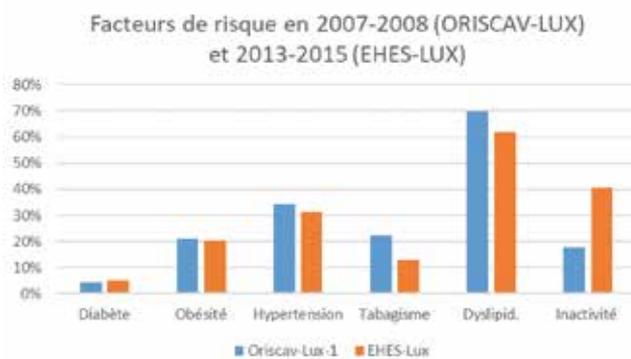


tendent à augmenter. Le contrôle des facteurs de risque modifiables est dès lors essentiel pour tenter de prévenir la poursuite de ce qu'il est convenu d'appeler l'épidémie du diabète, et ce point est d'autant plus important qu'avec la modification de la pyramide des âges et le vieillissement de la population, on peut s'attendre à un problème épidémiologique majeur, avec une population de plus en plus importante combinant diabète et comorbidités.

Pour s'en convaincre, il suffit d'observer l'évolution démographique, bien illustrée par le graphique ci-dessous, présenté à Mondorf par le Dr Daniel R. Witte (Department of Public Health, LIH). ■



(Bocquet, Ruiz-Castell et al. 2019)



# DIAMICRON® 60mg



## un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** DIAMICRON® 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient: lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc sécable gravé sur les deux faces « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales. **Indications thérapeutiques:** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **Posologie et mode d'administration:** La dose quotidienne de DIAMICRON® 60 mg peut varier de 1/2 à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la dose doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale:** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour (1/2 comprimé de DIAMICRON® 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette dose peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la dose peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la dose dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de DIAMICRON® 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de DIAMICRON® 30 mg. La sécabilité de DIAMICRON® 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer la flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON® 80 mg, comprimés par DIAMICRON® 60 mg, comprimés sécables à libération modifiée: Un comprimé de DIAMICRON® 80 mg est comparable à 30mg de la formulation à libération modifiée (soit 1/2 comprimé de DIAMICRON® 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par DIAMICRON® 60 mg: DIAMICRON® 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la dose et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une dose de 30 mg. La dose sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par DIAMICRON® 60 mg, c'est à dire de commencer à la dose de 30 mg par jour, puis d'augmenter la dose par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques oraux: DIAMICRON® 60 mg peut être associé avec biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec DIAMICRON® 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières: Sujets âgés: DIAMICRON® 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. Patients atteints d'une insuffisance rénale: chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Patients à risque d'hypoglycémie: états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance anté-hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte cardiaque sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique: la sécurité et l'efficacité de DIAMICRON® 60 mg n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'existe pas de données ni chez l'enfant. Contre-indications: hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides; diabète de type 1; pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; traitement par le miconazole; allaitement. Mises en garde: des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiantes, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resuscitage peuvent s'avérer nécessaires pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en G6PD. Exceptions: contenu du lactose. Interactions\*: risque d'hypoglycémie – contre-indiqué: miconazole; déconseillés: phénylbutazone, alcool; précaution d'emploi: autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamides, clarithromycine et AINS. Risque d'hyperglycémie – déconseillé: danazol; précaution d'emploi: chlorpromazine à fortes posologies, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline. Majoration de l'effet anticoagulant (p.e. warfarine), une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. Fécondité, grossesse et allaitement\*: grossesse: il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. Allaitement: contre-indiqué. Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines\*: les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. Effets indésirables: Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés: hypoglycémies. Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiantes, le traitement par DIAMICRON® peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénérergiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiantes montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables: Des troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: Eruptions cutané-muqueuses: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique). Troubles hématologiques: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Troubles hépato-biliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompt le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. Effet de classe: comme pour les autres sulfamides hypoglycémiantes, les effets indésirables suivants ont été observés: érythrocytopenie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, vasculite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. Surdosage\*: les réactions hypoglycémiques sévères sont possible et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. Propriétés\*: DIAMICRON® 60 mg diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires. Présentations\*: boîtes de 15, 30, 90 ou 100 comprimés de DIAMICRON® 60 mg sous plaquettes thermoformées. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: LES LABORATOIRES SERVIER - 22 RUE GARNIER, 92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX. France. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: 338 107-2 ou 34009 338 107 2 6: 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 146-8 ou 34009 338 146 8 7: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 232-1 ou 34009 338 232 1 4: 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 233-8 ou 34009 338 233 8 2: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 234-4 ou 34009 338 234 4 3: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION: Date d'approbation Variation FR/H/171/01-02/04/09. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: Date d'approbation Variation FR/H/171/01-02/04/09: 27/07/2012. DOSIMETRIE: Sans objet. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES: Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE: Liste I. \*Pour une information complète se référer au RCP. LU DI NA 03 16 - Date d'approbation du RCP abrégé : 29/01/2019.



Meylan, le 21 mai 2019

## Roche Diabetes Care et la société Prophac lancent Accu-Chek Guide, un nouveau lecteur de glycémie conçu pour faciliter la mesure du taux de sucre dans le sang



Roche Diabetes Care lance le lecteur de glycémie Accu-Chek Guide. Nouveau venu dans la gamme de produits Accu-Chek, ce lecteur concentre l'expertise de Roche Diabetes Care pour accompagner les patients dans la gestion de leur diabète.

Accu-Chek Guide réunit différentes fonctionnalités qui n'existent aujourd'hui ainsi combinées dans aucun autre lecteur de glycémie:

- **L'éclairage de la fente d'insertion de la bandelette** pour aider à la mesure de glycémie et à la lecture des résultats dans l'obscurité.
- **Une zone de dépôt de la goutte de sang sur la largeur totale de la bandelette.**
- **Un éjecteur de bandelette** pour faciliter l'élimination de la bandelette usagée.

En plus :

- **Un flacon anti-renversement** qui permet de prendre les bandelettes une à une sans renverser les autres.



Avec Accu-Chek Guide, en 4 secondes<sup>1</sup>, Accu-Chek Guide délivre des résultats glycémiques dont l'exactitude de 10/10 a été démontrée, respectant ainsi les exigences de la norme ISO 15197: 2013 / EN 15197: 2015<sup>2</sup>

Testé auprès de plusieurs groupes de patients, **Accu-Chek Guide a notamment été salué pour son ergonomie et pour la précision et la rapidité de lecture des résultats<sup>3</sup>.**

1 Notice d'utilisation des bandelettes Accu-Chek Guide -Avril 2017

2 Brazg RL, Klaff LJ, Sussman AM. New generation Blood glucose Monitoring System. Exceeds International Accuracy Standards. J Diabetes Sci Technol Nov 2016.

3 Harvey C, Koubek R, Begat V, Jacob S. Usability evaluation of blood glucose monitoring system with a spill-resistant vial, easier strip handling and connectivity to a mobile app. Improvement of patient convenience and satisfaction. J Diabetes Sci Technol Sept 2016.

**ACCU-CHEK® Guide**

Roche

Diabète  
**Suivez le Guide.**

Avec le nouveau lecteur de glycémie Accu-Chek® Guide,  
donnez un coup de pouce à votre quotidien.



Ref 08747598001 - FR-746

**ACCU-CHEK®**



PROPHAC S.à r.l. - 5, Rangwee - L-2412 Howald / Tél. : (+352) 482 482-500 / Fax : (+352) 482 482-482  
diagnostics@prophac.lu - www.prophac.lu / Assistance utilisateur Accu-Chek : (+352) 482 482-888

## Le regard du **CARDIOLOGUE**

*Ou d'une cardiologue, devrions-nous dire, car c'est au Dr Cristiana Banu qu'est revenue, à Bourglinster, la mission de partager son point de vue sur les nouveaux antidiabétiques oraux dans le diabète de type 2.*

Avec en ouverture un rappel des recommandations 2016 en matière de prévention des maladies cardiovasculaires de l'ESC: «un patient diabétique qui présente au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (ou une atteinte d'organe cible) doit être considéré comme à très haut risque cardiovasculaire».

Et pour cause, puisque le diabète multiplie le risque cardiovasculaire par 2, par rapport à la population générale. Et de rappeler les «faits et chiffres» 2017 sur le diabète au Grand-Duché de Luxembourg, émanant de la 8<sup>e</sup> édition du Diabetes Atlas de l'IDF:

- Prévalence (20-79 ans): 5,7%
- Patients diabétiques adultes diagnostiqués: 24.600
- Patients diabétiques adultes non diagnostiqués: 8.800
- Dépenses moyennes annuelles liées au diabète (par patient): 7957,50€
- Décès annuels liés au diabète: 118.

### Complications macrovasculaires

On peut suspecter que ces chiffres de l'IDF ne reflètent pas l'intégralité du problème. En effet, environ 1/3 des patients diabétiques de type 2 ont une pathologie cardiovasculaire. De plus, la maladie cardiovasculaire peut survenir 10 à 15 ans plus tôt chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques (voir figure). Enfin, malgré les progrès réalisés en matière de traitement standard, la plupart des patients atteints de diabète de type 2 décèdent d'une maladie cardiovasculaire. C'est pourquoi la maladie CV, qui survient à un

stade précoce, constitue la principale cause de mortalité chez les patients atteints de diabète de type 2. Au final, un patient de 60 ans diabétique et atteint d'une pathologie CV décède en moyenne 12 ans plus tôt qu'une personne sans diabète ni pathologie cardiovasculaire.

### Le poids de l'insuffisance cardiaque

Parmi les répercussions du diabète, on connaît souvent moins l'impact du duo infernal que constituent diabète et insuffisance cardiaque. Pourtant, les patients diabétiques sont 2,5 fois plus susceptibles de présenter une insuffisance cardiaque que les sujets non diabétiques (30.9 vs. 12.4 cas par 1.000 personnes-années, P=0.001). Le risque de décès ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque est plus élevé chez le patient diabétique de type 2. C'est particulièrement parlant lorsque l'on examine l'incidence cumulative des décès d'origine car-

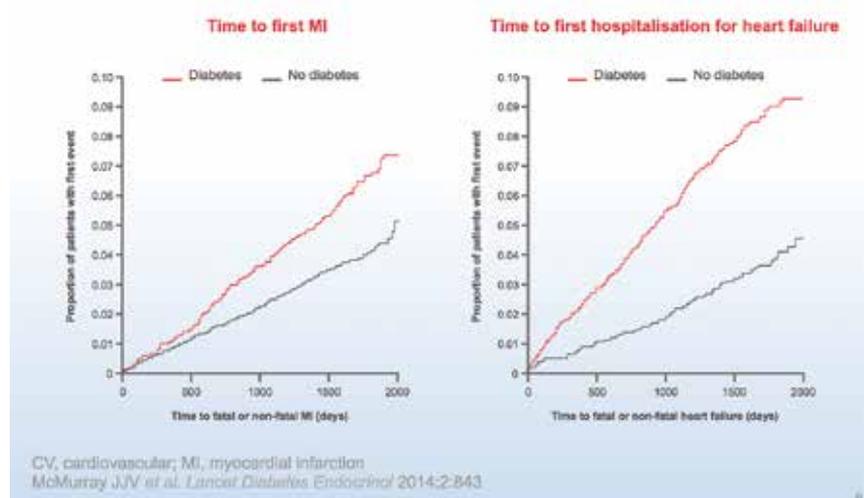


diovasculaire ou de l'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques ou non diabétiques (voir figure).

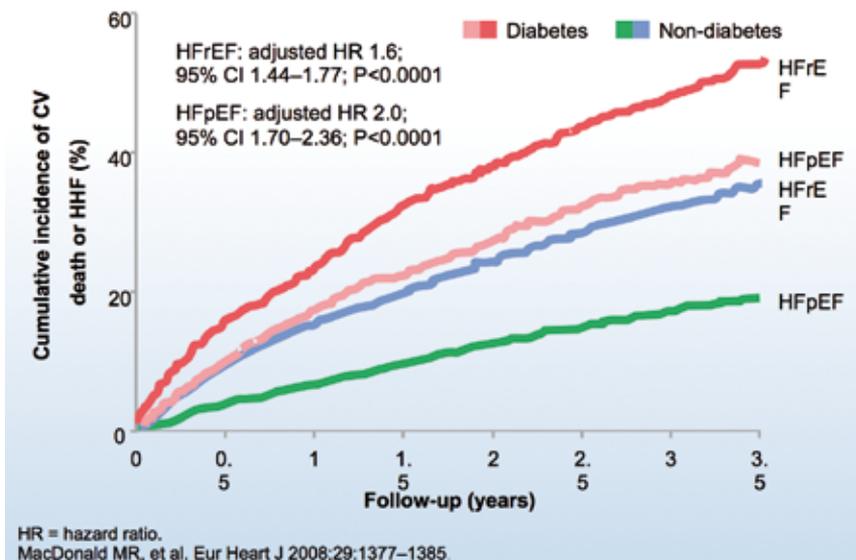
### Objectifs à atteindre

Les données ci-dessus sont parlantes: la cible principale dans le diabète devrait être de gérer le risque de maladie cardiovasculaire, en intervenant sur le mode de vie (régime, activité physique, arrêt du tabac), sur les comorbidités (HTA <130/80/Cholestérol LDL <70 mg/dl), et évidemment sur le contrôle du métabolisme glycémique (HbA1c < 7%).

En effet, toute réduction 1% du HbA1c se transforme par une réduction de risque de 21% pour les décès liés au diabète, de 14% pour l'infarctus du



### Increased risk of hospitalisation or death due to HFrEF vs. HFpEF



myocarde, de 37% pour les complications microvasculaires et de 43% pour les maladies artérielles périphériques.

### L'apport des nouveaux antidiabétiques...

Pour atteindre ces objectifs, les nouveaux antidiabétiques occupent une place de choix. D'autant que depuis 2013, les études se succèdent pour évaluer leur impact sur le plan cardiovasculaire. Non seulement pour en démontrer la sécurité, une exigence «post-glitazones», mais aussi pour évaluer leurs bénéfices potentiels. Et le Dr Banu de résumer les données, par classe thérapeutique (voir encadré).

### ... le cas particulier des SGLT2-inhibiteurs

Le Dr Banu est revenue sur les grandes études cardiovasculaires qui ont été publiées sur les SGLT2-inhibiteurs: EMPA-REG OUTCOME (2015), CANVAS (2016) et DECLARE (2018). La comparaison directe des études doit être interprétée avec prudence en raison des différences quant au schéma des études, aux populations de patients incluses et aux méthodologies.

#### Inhibiteurs de la DPP4/ Gliptines (incrétines)

Sûrs au niveau CV.  
Pas d'hypoglycémie car stimulent la sécrétion d'insuline seulement en cas d'hyperglycémie.  
Poids: neutre.  
Impact sur l'HbA1c: 0,7-1%.

#### Antagonistes des récepteurs au GLP1 (incrétines)

Sûrs au niveau CV.  
Pas d'hypoglycémie car stimulent la sécrétion d'insuline seulement en cas d'hyperglycémie.  
Poids: réduction de 2-4kg.  
Réduction de la TA: 2-5mmHg.  
Impact sur l'HbA1c: 1-1,5%.  
Réduction de la morbidité et de la mortalité CV.

#### SGLT2-inhibiteurs/Gliflozines (Inhibiteurs de la résorption glomérulaire de glucose)

Sûrs au niveau CV.  
Pas d'hypoglycémie.  
Éliminent 70-90 g de glucose/j, soit perte calorique de 300-400 kcal/j avec réduction du poids de 2-3kg.  
Réduction de la TA: 2-6mmHg.  
Impact sur l'HbA1c: 1-1,2%.  
Réduction de la morbidité et de la mortalité CV.

De plus, à ce jour le mécanisme d'action détaillé reste imparfaitement connu. On parle d'un effet de classe, mais celui-ci serait très dépendant des populations étudiées.

Selon une méta-analyse des différents SGLT2-inhibiteurs publiée en janvier 2019 dans *le Lancet*, on peut retenir que les SGLT2-inhibiteurs:

- semblent agir en prévention d'une IC,
- réduisent le risque d'hospitalisation pour IC de 31%,
- réduisent la progression de la maladie rénale de 45%,
- réduisent le risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 11% et,
- réduisent les complications micro- et macro-vasculaires!

### Mécanismes possibles

Comme nous l'avons évoqué, les mécanismes expliquant les effets bénéfiques des SGLT2-inhibiteurs ne sont pas totalement compris.

On évoque entre autres:

- des effets hémodynamiques immédiats par natriurèse, diurèse osmotique et déplétion (effets visibles dans les études dès le début et persistant en cours d'étude),
- un rôle de la natriurèse et des effets néphroprotecteurs responsables de la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, deux effets réduisant la mortalité CV,
- des effets métaboliques au niveau cardiaque, via la diminution de la glycémie (bénéfique sur l'infarctus), des effets anti-inflammatoires, et enfin
- le rôle des cétones au niveau mitochondrial, avec normalisation des altérations métaboliques associées à une insuffisance cardiaque.

### Quid des GLP-1-RA?

Autre classe aux vertus cardiovasculaires avérées, les GLP-1-RA. Plusieurs études montrent une efficacité et une sécurité cardiovasculaire (LEADER/EXSCAPE/ELIXA/SUSTAIN), et on sait que le liraglutide

a un effet bénéfique sur l'insuffisance cardiaque, et montre une supériorité cardiovasculaire, avec une réduction de 13% du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE).

Les mécanismes d'action sont multiples: cardioprotection par réduction de la tension artérielle, protection métabolique qui pourrait passer par un second récepteur, effet bénéfique sur la motilité et la vidange gastrique (perte de poids), réduction de l'appétit et augmentation de la satiété, ou encore amélioration de la contractilité myocardique. Parmi les effets pléiotropes, on mentionne aussi une production endothéliale augmentée de NO, et une protection contre le stress oxydatif.

## ADA/EASD 2018 Consensus Report

Lorsque la maladie cardiovasculaire athérosclérotique prédomine: les SGLT2-I ou GLP-1-RA avec bénéfice CV prouvé sont recommandés.

Lorsque l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale prédomine: considérer un SGLT2-I prouvé pour réduire progression de la maladie rénale chronique et/ou IC. Si contre-indiqué choisir un GLP-1-RA prouvé.

## Quel rôle pour le cardiologue?

Pour Cristiana Banu, vu que le risque d'hospitalisation, de mortalité pour IC ou de mortalité CV chez le diabétique est de 12-15% pour la 1<sup>ère</sup> année, et vu que les SGLT2-Inhibiteurs réduisent le risque d'hospitalisation et la mortalité

*«Les SGLT2-Inhibiteurs et/ou les GLP-1-RA ne sont pas l'apanage des diabétologues, mais doivent aussi entrer dans l'arsenal des cardiologues.»*

DR CRISTIANA BANU

dans le diabétique et peuvent arrêter la progression d'une IC, l'hypothèse qui s'impose est la suivante: les SGLT2-Inhibiteurs et/ou les GLP-1-RA ne sont pas l'apanage des diabétologues, mais doivent aussi entrer dans l'arsenal des cardiologues.

Le fait est que les sociétés savantes de cardiologie se sont penchées sur les bénéfices de ces classes. Dès 2016, les

guidelines européennes recommandaient de favoriser les médicaments antidiabétiques avec un bénéfice prouvé. En 2018, l'ACC émettaient des recommandations de consensus pour les patients avec un diabète de type 2 et une maladie athérosclérotique. On attend dès lors beaucoup des recommandations de l'ESC version 2019, qui sortent au mois d'août de cette année. C'est pour bientôt. ■

## Messages à retenir du Dr Cristiana Banu, cardiologue

Le risque cardiovasculaire d'un diabétique en prévention primaire correspond au risque d'un non-diabétique en prévention secondaire.

- Le traitement de l'insuffisance cardiaque avec ou sans diabète ne diffère pas.
- Viser davantage que la glycémie.
- Assurer une prise en charge globale du patient et de son risque cardiovasculaire.
- Envisager d'introduire plus précocement une molécule de type SGLT2-I/ GLP-1-RA afin de réduire le risque cardiovasculaire/la mortalité cardiovasculaire.

### LA QUESTION CLÉ...

La coexistence insuffisance cardiaque et diabète est très répandue, le pronostic sombre, la mortalité élevée... Faut-il dès lors prescrire un SGLT2-I chez tous les patients insuffisants cardiaques, même sans diabète, afin de prévenir la progression de l'insuffisance cardiaque et de réduire la mortalité CV?

A l'heure actuelle, les données sont très encourageantes mais nécessitent des études spécifiques, qui devront confirmer si les effets positifs sur l'insuffisance cardiaque/rénale sont préservés chez les patients non diabétiques.

### EN ATTENDANT LA MÉDECINE DU FUTUR:

Critères pour phénotyper les patients avec IC (HF<sub>r</sub>EF/HF<sub>p</sub>EF)

Pronostic personnalisé

Traitement personnalisé



# Jardiance®

(empagliflozine)

	Prix public <sup>§</sup>
30 x 10 mg	48,12 €
30 x 25 mg	48,12 €
100 x 10 mg	142,69 €
100 x 25 mg	142,69 €

Taux de remboursement 100%

Chez les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie\*

## JARDIANCE® EST LE SEUL ANTIDIABÉTIQUE ORAL APPROUVÉ DANS LA PRÉVENTION DE MORTALITÉ CV\*\*

**38%**

**RRR DE MORTALITÉ CV**  
(p<0,001)

**38% de réduction du risque de mortalité cardiovasculaire\*\***



PC-BE100332 - 03/2019

Le 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** Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance 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 - en association avec d'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 dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique **Effets Indésirables**). **Populations particulières Insuffisants rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une CLR (clairance estimée de la créatinine)  $\geq 60$  ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une CLR  $< 60$  ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la CLR en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la CLR chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : 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  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1** : Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation Effets indésirables par classe de système d'organe : **Infections et infestations** : Fréquent : Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales\* Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des cystites); Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline); Fréquent : Soif; Rare : Acidocétose diabétique\*; **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Prurit (généralisé) Rash; Peu fréquent : Urticaire; Fréquence indéterminée : Angio-œdème; **Affections vasculaires**; Peu fréquent : Hypovolémie\*; **Affections du rein et des voies urinaires** : Fréquent : Augmentation des mictions\*; Peu fréquent : Dysurie; Fréquence indéterminée : Fréquent : Augmentation des lipides sériques\*; Peu fréquent : Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire\* Augmentation de l'hématocrite\*. \* Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. Par rapport à l'inclusion, les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg contre placebo, ont été respectivement, pour le cholestérol total, de 4,9 % et de 5,7 % contre 3,5 %, pour le cholestérol HDL, de 3,3 % et de 3,6 % contre 0,4 %, pour le cholestérol LDL de 9,5 % et de 10,0 % contre 7,5 %, pour les triglycérides de 9,2 % et de 9,9 % contre 10,5 %. \*Les variations moyennes de l'hématocrite par rapport à l'inclusion ont été de 3,4 % et de 3,6 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hématocrite sont redevenues proches des valeurs de départ après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement. \* Voir rubrique 4.4 du RCP. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de suivi selon les études et a été similaire pour empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une

augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). **Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes pré-définis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes pré-définis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0,3 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par la suite, le DFG s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFG moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après automatisation 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. - Site internet: [www.afmps.be/](http://www.afmps.be/) / e-mail: [adverse.reactions@afmps.be](mailto:adverse.reactions@afmps.be) Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 02/2019 Éditeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

### Références :

1. RCP Jardiance® 10 mg et 25 mg
2. Zimman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26; 373(22):2117-2128
- \* Patients adultes atteints de diabète de type 2 et d'une coronaropathie, d'une maladie artérielle périphérique ou d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC
- RRR: Réduction du Risque Relatif
- CV: Cardiovasculaire ; IC: Insuffisance cardiaque
- <sup>§</sup> [www.cns.lu](http://www.cns.lu)

# Oui, le DIABÈTE DE TYPE 2 concerne la cardiologie

Si tous les cardiologues ne vont pas aussi loin dans la prise en charge globale du patient, tous devront se sentir concernés. Tel est également le message distillé par le Dr Laurent Visser et le Dr Jean Beissel à Mondorf.

Et de rappeler, tous deux, les mécanismes déjà évoqués, mais aussi d'autres, de plus en plus souvent objets de publications au cours des derniers mois, comme la majoration des troubles du rythme (fibrillation auriculaire et mort subite).

Ils jouent donc un rôle majeur pour la correction des facteurs de risques associés qui influencent l'atteinte cardiaque, mais aussi pour le dépistage des maladies cardiaques: maladie coronarienne, insuffisance cardiaque et troubles du rythme, ou pour inciter à préférer des traitements hypoglycémisants offrant des bénéfices cardiovasculaire, aux traitements ayant un profil défavorable... dont fait partie l'insuline basale, faut-il le rappeler (voir schéma de recommandations).

## Appel du terrain

Le Dr Beissel a d'ailleurs souligné que les spécialistes de terrain oeuvrent à l'avancée des recommandations, évoquant notamment un débat lors du dernier congrès de la Société francophone du diabète (SFD) à Marseille, où les spécialistes ont estimé que les diabétiques de type 2 ayant une maladie cardiovasculaire devraient pouvoir recevoir un antidiabétique ayant fait la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire même si leur hémoglobine glyquée (HbA1c) est inférieure à 8%, contrairement aux recommandations actuelles.

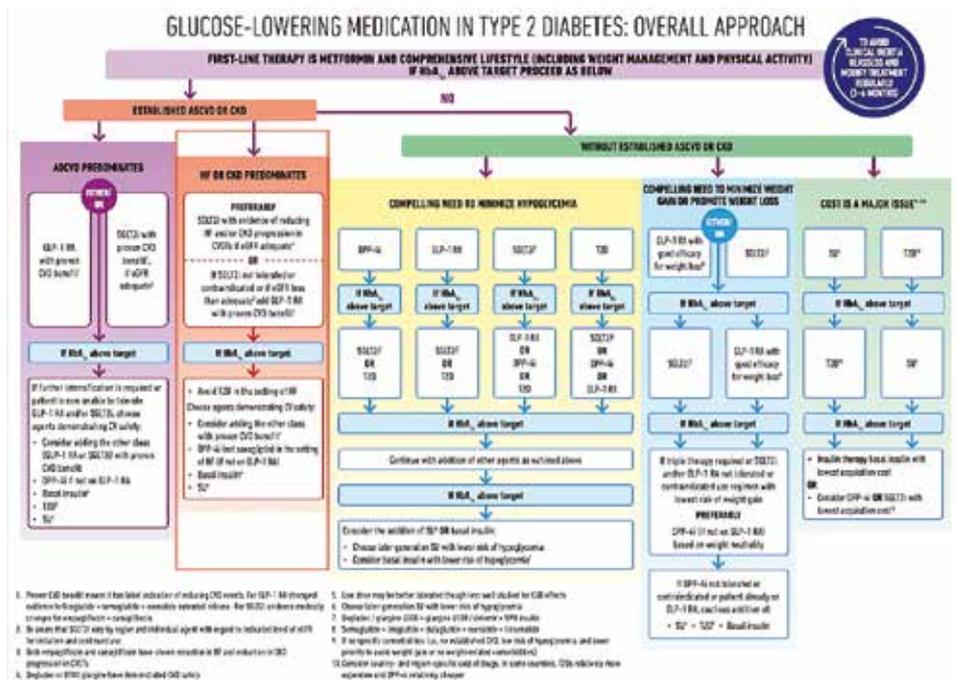
Les limitations actuelles pourraient en effet priver de nombreux patients d'un médicament potentiellement protecteur. Pour démontrer qu'on pourrait abaisser le seuil à 7% aussi chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire, on peut se référer à une méta-analyse des résultats des études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS sur des iSGLT2 et LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL et HARMONY-OUTCOMES avec des GLP-1.

On constate alors que les bénéfices en termes de réduction du risque d'évé-

nement cardiovasculaire n'était pas significativement différent entre les patients dont l'HbA1c de départ était supérieure à 8-8,5% (baisse de risque de 16%) et ceux dont l'HbA1c était plus basse (baisse de risque de 13%).

Plus récemment encore, au mois de mai 2019, une étude publiée dans Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology a évalué les données des registres danois incluant 5.386 patients diabétiques de type 2 ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire incidente.

Ces patients ont été répartis dans 3 catégories selon leur niveau d'HbA1c: inférieur ou égal à 6,5%, compris entre 6,6% et 7,5%, supérieur à 7,5%, et les résultats ont montré que par rapport à une HbA1c inférieure ou égale à 6,5%, le risque de thrombo-embolie était significativement augmenté de 49% et de 59% dans les 2 catégories supérieures d'HbA1c. ■



Référence: Melanie J. Davies et al. Diabetes Care 2018 Sep; dci180033

# Le point de vue du **DIABÉTOLOGUE**

Le Dr Frédéric Dadoun était orateur tant à Bourglinster qu'à Mondorf. Nous lui avons demandé de distiller quelques messages clés pour les lecteurs de *Semper Luxembourg*.

## Si l'un oublie, l'autre le fera

«Je ne pense pas que l'on puisse désigner spécifiquement ni le généraliste, ni le diabétologue, ni le cardiologue. L'essentiel est la complémentarité, et précisément la prise en charge pluridisciplinaire permet, pour les cas les plus compliqués, un suivi thérapeutique optimal. Si l'un oublie, l'autre le fera. C'est le principe du 'chronic care model': le fait de s'appuyer sur plusieurs intervenants permet au final de mieux individualiser le traitement afin qu'il soit mieux adapté aux besoins du patient.»

## Le patient au centre

«Le médecin généraliste - et c'est clairement spécifié dans les recommandations, doit placer le patient au centre, avec deux priorités: la prévention et la prise en charge des complications cardiovasculaires, d'une part, et la qualité de vie du patient, d'autre part. Il s'agit de personnaliser le traitement, en étant proactif afin d'intégrer les nouvelles données, et en luttant contre l'inertie thérapeutique.»

## Inertie versus empowerment

«Lutter contre l'inertie thérapeutique, ce n'est pas seulement adapter le traitement pharmacologique. Cela peut être aussi une prescription diététique, un coaching d'empowerment du patient, etc. Il s'agit avant tout d'identifier les raisons pour lesquelles un patient n'atteint pas les objectifs fixés, et d'apporter une réponse personnalisée en fonction des obstacles chez le patient concerné.»

## Bientôt un meilleur consensus

«Quant aux cardiologues, je pense que nous comptons sur eux pour tous les

dépistages que nous ne sommes pas en mesure de réaliser, mais aussi pour partager les décisions thérapeutiques. Ainsi, nous ne sommes pas spécialistes de l'insuffisance cardiaque, et face à des arbres décisionnels qui actuellement ne prennent pas encore en compte les patients atteints de diabète, nous devons nous accorder afin que les médicaments qui, chez les diabétiques, ont fait la preuve d'un avantage cardiologique, soient intégrés dans l'arbre décisionnel des cardiologues. Un excellent exemple est la place respective des diurétiques et des IGLT2 chez les insuffisants cardiaques diabétiques. En l'attente des recommandations officielles, il est important que les cardiologues envisagent un traitement IGLT2 chez le diabétique. Les recommandations officielles conjointes ESC/EASD sont attendues cette année et aideront à un meilleur consensus pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque diabétique.»

## Saisir l'opportunité

«Nous devons aussi réfléchir à la prise en charge d'un problème chronique lors d'un contexte aigu. De nombreux patients qui consultent leur généraliste pour un problème ponctuel,

comme un état grippal, ne sont pas forcément prêts à accepter un dépistage, en raison du contexte. Il en va de même pour les patients qui arrivent aux urgences: une prise en charge aiguë doit pouvoir être l'occasion de lancer une prise en charge chronique. Dans des cas comme un syndrome coronarien, il est bien établi qu'une prise en charge glycémique adéquate modifie radicalement le pronostic, tant à court qu'à moyen terme.»

## L'essentiel est de ne pas ignorer

«Un point très intéressant mis en évidence à cet égard à Bourglinster est le positionnement très différent selon les cardiologues. Certains cardiologues ont une approche très interniste, et s'investissent dans la prise en charge globale du risque cardio-vasculaire. A l'opposé, d'autres ont une approche beaucoup plus pointue, technicienne si l'on peut dire, et concentrent leur expertise sur les examens complémentaires. Chacun peut envisager son propre rôle de manière très différente, et aucun des deux modèles n'est problématique, dans la mesure où on sait qui, autour du patient, prend en charge tel et tel aspect du suivi, entre le cardiologue, l'endocrinologue et le médecin généraliste. L'essentiel est de ne pas ignorer, et de savoir recommander ou recommander de faire, ce qui implique une bonne définition du rôle de chacun, de façon consentie et ouverte.» ■



## A ne pas négliger: la préférence du patient

Si le but du traitement reste de prévenir les complications et d'optimiser la qualité de vie du patient, une citation essentielle rappelée par le Dr Roger Wirion, après la revue de l'arsenal classique et plus récent dans la prise en charge du diabète, mérite d'être gravée en lettres d'or:

«Even in cases where clinical characteristics suggest the use of a particular medication, based on the available evidence from clinical trials, patient preferences regarding route of administration, injection devices, side effects or cost, may prevent their use by some individuals»

Tant il est vrai que le plus efficace des traitements n'atteindra ses objectifs qu'avec l'adhésion du patient.



## Vers quelle organisation **DES SOINS?**

*On le voit: avec l'évolution à attendre de l'épidémiologie, il convient de réfléchir aux modèles de prise en charge. C'est là un point largement étudié par le Dr Christian Schmit, médecin généraliste titulaire d'un Diplôme Universitaire en Diabétologie, et lui aussi orateur tant à Bourglinster et à Mondorf.*

Le Dr Schmit est notamment coauteur, avec le Dr Nelson Nascimento Dias, de l'étude «*Management of adult patients with type 2 diabetes in general practice in Luxembourg: Is there a need for national guidelines?*» menée dans le cadre de la formation spécifique en médecine générale (Université de Luxembourg 2018), dont les résultats sont particulièrement éclairants dans le débat autour du diabète.

### Plus de 40% de répondants

Cette étude est une étude quantitative, descriptive et transversale par auto-questionnaire d'évaluation subjective menée en juillet 2018, auprès de tous les médecins généralistes libéraux au Luxembourg. Le but était de recenser les recommandations que les MG luxembourgeois utilisent pour traiter le diabète de type 2, d'évaluer leur besoin en recommandations nationales spécifiques, et d'évaluer aussi leur besoin en matière de formation médicale continue concernant le diabète de type 2. Pour ce faire, 407 généralistes ont été inclus, avec un taux de réponse remarquable de 41,76%. Le questionnaire comportait 6 questions pour caractériser le médecin, 10 questions pour caractériser sa prise en charge du diabète de type 2, et 5 questions sur la formation médicale continue.

### Généralistes: «C'est notre affaire !»

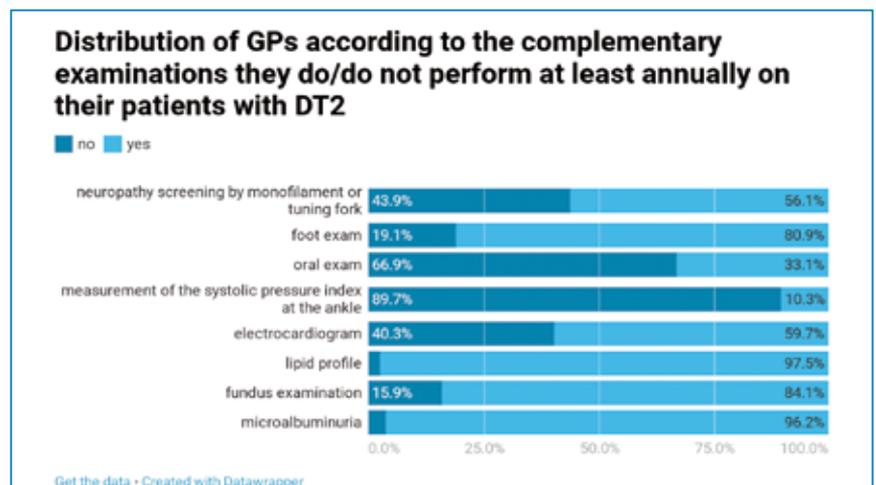
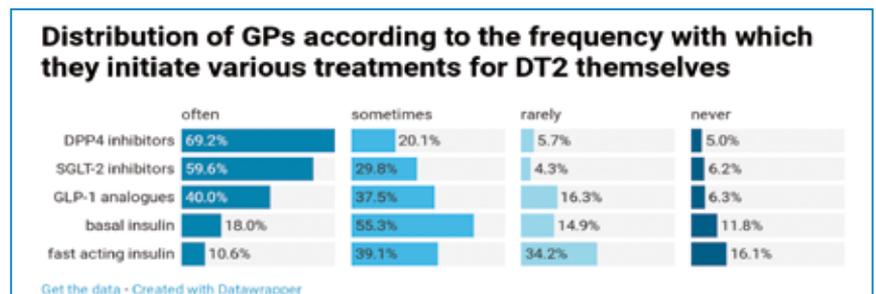
Les conclusions de l'enquête montrent que les généralistes estiment que la prise en charge du diabète de type 2 est leur domaine de compétences. Ils prennent en charge la plupart de leurs patients diabétiques de type 2, et gèrent la plupart du traitement et du bilan des complications. En outre, les moyens

matériels au Grand-Duché sont excellents, tant en termes d'accès aux médicaments qu'aux examens. La grande majorité des médecins généralistes qui ont répondu sont à l'aise avec l'initiation de la plupart des traitements, hormis l'insulinothérapie (voir graphique). Quelques résultats peuvent néanmoins étonner. Ainsi, très peu de médecins réfèrent leur patient pour un conseil diététique: 90% s'estiment en mesure de donner eux-même ce conseil, et il en va de même pour 98,8% d'entre eux pour le conseil en matière d'activité physique régulière. Ceci peut surprendre au vu de la charge de travail que représente le conseil, et va quelque peu à l'encontre du chronic care model s'appuyant sur plusieurs intervenants afin de renforcer

les messages. En tout état de cause, 95,7% des médecins interrogés ont déclaré qu'ils contrôlaient l'hémoglobine glycosylée tout les 3 mois en cas de diabète mal équilibré, et lorsque cette dernière est supérieure à 7%, 68,9% d'entre eux ajustent le traitement avant de reconstrôler trois mois plus tard.

### Quelles attentes?

Ce qui manque, pour les généralistes: des outils pour mesurer l'impact des actions sur les complications évitées, et un recueil d'indicateurs, par rapport via le DSP. Les généralistes sont aussi demandeurs de formation et de guidance, et estiment que les recommandations disponibles ne sont pas toujours adaptées au Luxembourg. C'est pourquoi ils appellent à une prise en charge du diabète selon un parcours de soins standardisé et des recommandations de bonne pratique adaptées au Luxembourg. Une piste pouvant être un modèle incitatif, pour le patient comme pour le médecin, passant par le médecin référent. ■



# LE «CHRONIC CARE MODEL»: comment ça marche?

Nos systèmes de soins sont réactifs et efficaces pour la prise en charge des pathologies aiguës, mais moins bien - voire mal - adaptés à la prise en charge des pathologies chroniques. C'est pourquoi dès 1970 le JAMA évoquait le développement d'un modèle de soins primaires pour les patients atteints de maladie chronique. Sujet remarquablement bien détaillé à Mondorf par le Dr Frédéric Dadoun, et battant quelque peu en brèche l'enquête menée en médecine générale.

Un «Chronic Care Model», nous explique le Dr Dadoun, doit comprendre une planification et une aide au parcours de soins, mais surtout une modification organisationnelle majeure, à savoir le suivi du patient par une équipe ou au moins une personne, en plus du médecin habituel, avec possibilité d'adapter les doses de médicaments. Le diabète a été pionnier en la matière, mais on peut aussi voir l'analogie avec les cliniques de l'anticoagulation... où tiens, nous retrouvons les cardiologues.

## Les 6 «essentiels»

### 1. Organisation des soins de santé

Une priorité pour les patients chroniques. Il s'agit de déterminer la structure, les objectifs et les valeurs de l'organisation prestataire de soins, et sa relation aux partenaires.

### 2. Design/structuration de la pratique médicale

Structuration en équipe, répartition claire des tâches médecins/non-médecins, «nouveaux» métiers (éducateurs, infirmiers experts), dissociation cas aigus/cas chroniques, planification des visites/continuité des soins.

### 3. Aide/soutien (des patients) à l'auto-gestion»

DSMES «diabetes self-management education and support»  
Autonomisation des patients, éducation, soutien des patients et familles. Programmes structurés à contenus définis.



### 4. Aide/soutien (des professionnels) à la décision

Evidence-based, basé sur des guidelines, outils de renforcement. Formation continue interne (leaders) et externe.

### 5. Systèmes d'information clinique

Dossier informatisé «intelligent» avec «reminders», aide au respect des guidelines...

Formation des équipes par «leaders».

### 6. Relations aux ressources et politiques communautaires

Liens avec les ressources de proximité disponibles: soins à domicile, programmes communaux d'activité physique, services offerts par les hôpitaux...

## Structuration de partenariats.

Lorsque l'on examine les 6 «essentiels» du *Chronic Care Model*, on constate qu'en réalité, les attentes des généralistes, des spécialistes et des patients s'y retrouvent. A charge pour chacun, parfois, de sortir de sa zone de confort.

## INTERVIEW DU MOIS



## Dr Pascal Stammet

DIRECTEUR MÉDICAL  
DU CGDIS

«La structure unique permet un financement plus équitable des services de secours avec une répartition des coûts entre les différents acteurs en tenant compte des besoins réels et des priorités fixées par le plan national d'organisation des secours (PNOS).», se réjouit le Dr Stammet.

...A LIRE EN PAGE 37

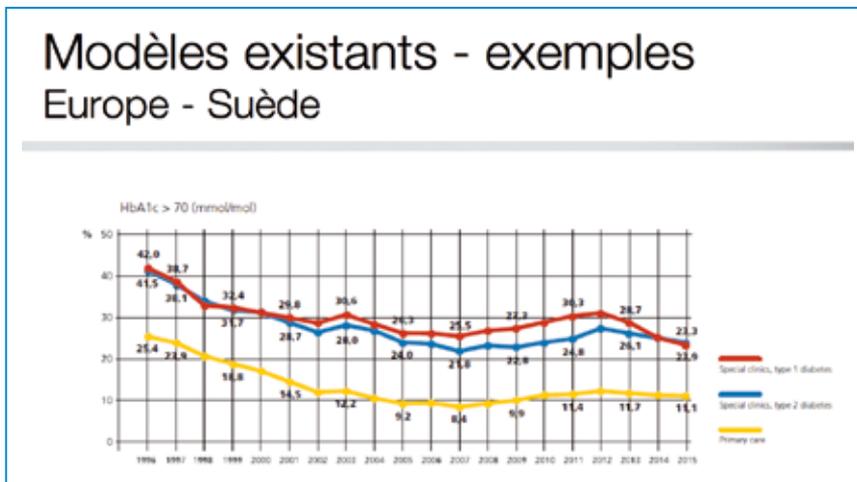
## Votre partenaire en formation continue

AstraZeneca 

Une chose est certaine, explique le Dr Dadoun: le Chronic Care Model a des résultats positifs, et plus le nombre de composantes sont mises en place, plus les résultats sont positifs.

## Des exemples existants

On peut retrouver des exemples de Chronic Care Model dans le monde, que ce soit aux Etats-Unis, avec des systèmes d'assurance santé et de soins privés, axés sur les résultats, ou encore en Europe, où suite à la déclaration de Saint-Vincent en 2011, 17 des 27 pays de l'Union s'étaient dotés d'un programme de lutte contre le diabète. L'exemple du NHS britannique, très structuré, visant avant tout la rentabilité économique, mérite également d'être étudié, même si la satisfaction des patients laisse parfois à désirer. Enfin, la Suède fait souvent office de modèle, avec une prise en charge organisée et le bien connu registre national du diabète. Et les résultats semblent indiquer que le modèle suédois est la voie à suivre.



## Luxembourg: vers un autre modèle?

L'année 2019 est, estime le Dr Dadoun, l'année des opportunités pour le Grand-Duché de Luxembourg, avec des recommandations nationales en voie de finalisation, un plan national maladies neuro-cardiovasculaires dans lequel le diabète ne sera pas oublié, avec le plan hospitalier et les réseaux de compétence.

Se pose la question d'appréhender les freins et obstacles. Le financement et les ressources humaines seront-ils suffisants et - surtout - durables? C'est le défi posé par l'évolution démographique attendue à moyen terme. Mais aussi par l'acceptabilité du changement pour les professionnels comme pour les patients.

En d'autres termes, et dans la langue de Shakespeare: «Are you/they ready to change?» That's the question. ■

## Exemple d'approche multidisciplinaire: LES JEUNES

*Un bel exemple d'approche multidisciplinaire mérite d'être mis en avant, comme l'ont fait le Dr Carine de Beaufort et le Dr Salima Aarab. Modèle à plus d'un titre, et la collaboration entre trois institutions - les HRS, le RehaZenter et le CHL en est un premier, avec un réseau de compétence pour la prise en charge de l'obésité morbide et de la surcharge pondérale chez l'enfant et l'adolescent.*

La situation à Luxembourg, comme dans les autres pays occidentaux, est en effet inquiétante, avec pour l'année 2017-2018, selon l'évaluation Santé Scolaire, 5746 jeunes de 4 à 18 ans en surcharge pondérale, et 2620 en situation d'obésité. Et si certains déterminants ne sont pas

modifiables, on sait que l'on peut agir sur les facteurs périnataux, la nutrition, l'inactivité physique, l'exposition au tabac, la tension artérielle ou les paramètres biologiques.

A condition d'agir maintenant, souligne Carine de Beaufort.

## Le parcours de l'enfant souffrant d'obésité

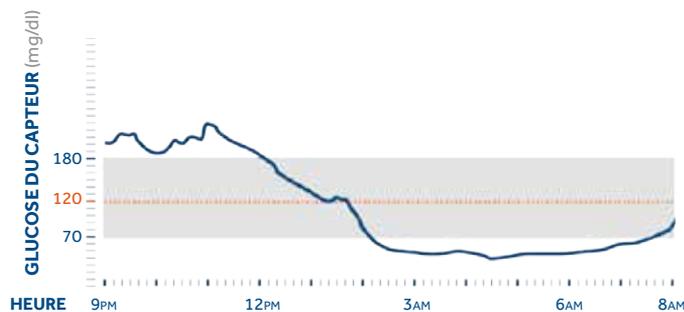
Qu'il soit adressé par son médecin traitant, par un spécialiste ou par la médecine scolaire, la première étape après la prise de contact est une consultation pluridisciplinaire, suivie d'une évaluation tout aussi pluridisciplinaire, aboutissant à une décision pour la prise en charge, entre le RehaZenter, les HRS et la clinique pédiatrique.

Pour les mineurs souffrant d'une obésité grave et de troubles alimentaires ou autres troubles psychiques, ou pour des situations psychosociales complexes, la prise en charge se fera au sein du service national de Psychiatrie Juvénile aux HRS, avec deux périodes de thérapie: intensive, versus ambulatoire. Buts: perdre du poids,

# SYSTÈME MINIMED™ 670G

LE PREMIER SYSTÈME DE POMPE À INSULINE AU MONDE  
AVEC AJUSTEMENT AUTOMATIQUE DU DÉBIT DE BASE<sup>1,2,3</sup>

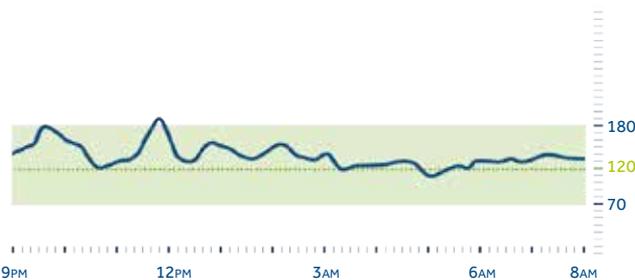
## THÉRAPIE PAR POMPE CLASSIQUE AUCUNE AUTOMATISATION



ADMINISTRATION  
BASALE PRÉPROGRAMMÉE



## SMARTGUARD™ AJUSTEMENTS AUTOMATIQUES DE L'INSULINE



ADMINISTRATION  
BASALE  
À AJUSTEMENT AUTOMATIQUE

La technologie SmartGuard™ ajuste automatiquement l'administration d'insuline basale en fonction des valeurs de la mesure du glucose en continu (CGM).

Le système s'adapte aux besoins de chaque patient afin de les aider à passer plus de temps dans les valeurs cibles avec moins d'hyperglycémies et d'hypoglycémies.<sup>2,3</sup>

Pour en savoir plus :

[rs.insidesalesdiabetesbelux@medtronic.com](mailto:rs.insidesalesdiabetesbelux@medtronic.com)



1. Iturralde E, et al. The Diabetes Educator. 2017; 43(2):223 – 232  
2. Bergenstal, R. M. et al. Jama. 2016; 316 (16): 1407 – 1408  
3. Garg SK et al. Diabetes Technol Ther. 2017 Mar;19(3):155-163.

# DOSSIER DIABÈTE

modifier les comportements, améliorer l'estime de soi, et améliorer la perception du corps.

## Un programme conséquent

La période intensive comporte une semaine d'essai, suivie de huit semaines de prise en charge pendant les vacances d'été, par groupe de 6 adolescents, incluant une colonie thérapeutique et un bilan somatique et psychique pré et post-intervention.

Cette période est complétée d'une période ambulatoire, avec rendez-vous hebdomadaire alterné chez le psychologue, le thérapeute du sport/corps et la diététicienne, et un rendez-vous multidisciplinaire chez le pédo-psychiatre tous les deux mois.

## Efficace mais... capacité restreinte

La prise en charge est efficace: on n'observe pas d'abandons pendant les huit semaines, et les patients perdent de 2,3 à 9,8 kg. Hélas, intégrée dans les soins du service, la capacité est clairement insuffisante, et le nombre de personnes incluses est limité.

De plus, une prise en charge ambulatoire ne suffit pas toujours. Après la prise en charge ambulatoire, un suivi individuel (familial) à domicile peut être indiqué de façon transitoire.

Enfin, un an de thérapie ne suffit pas pour une maladie chronique, et la prise en charge multidisciplinaire semi intensive n'est pas encore fonctionnelle.

## A construire

Ce que le réseau voudrait mettre sur pied est une réponse à ces limitations:

- Une prise en charge continue au sein de l'hôpital de jour pendant toute l'année avec le programme existant.
- Une prise en charge stationnaire courte (2-4 semaines) si nécessaire.
- Une prise en charge ambulatoire plus adaptée, pouvant faire appel si nécessaire à une unité mobile, et pouvant être prolongée jusque 2 ans (contre 1 an actuellement).

Néanmoins, même si le réseau est toujours en phase de création, on ne peut que saluer, à ce jour, les résultats obtenus par cette collaboration entre le CHL, le RehaZenter et les Hôpitaux Robert Schumann. ■

## Quelle place pour la CHIRURGIE MÉTABOLIQUE?

*Il ne se passe pas une semaine sans qu'une étude ne soit publiée sur les résultats positifs de la chirurgie métabolique dans le diabète. A Mondorf, le sujet a été présenté par le Dr Silviu-Tiberiu Makkai-Popa, du service de chirurgie viscérale du CHL.*

Et de fait, entre 1990 et 2006, 621 études, portant sur plus de 135.000 patients, dont 80% de femmes avec un BMI moyen de 28, ont montré que la chirurgie métabolique permet d'atteindre le contrôle du diabète de type 2 dans 78% des cas, et de l'atteindre ou de l'améliorer dans 84% des cas.

### Perte de poids et amélioration du contrôle glycémique

Le mécanisme de cet effet bénéfique fait intervenir une diminution de la résistance à l'insuline et une protection de la fonction des cellules bêta du pancréas. On sait aussi aujourd'hui

que si la chirurgie métabolique fonctionne, c'est suite à une modification de l'équilibre entre incrétines et anti-incrétines, du fait de l'exclusion du duodénum.

Nous avons déjà évoqué dans nos colonnes la grande expérience du CHL en termes de gastroplastie depuis 15 ans, expérience conjugée aujourd'hui à la chirurgie laparoscopique et robotique, mais aussi au Fast-Track, qui permet de réduire à la fois la durée d'hospitalisation et le coût global de la prise en charge, avec très peu de complications. ■



# EDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT: expériences du CHEM et du Domaine Thermal de Mondorf

Autre présentation en «duo», le partage d'expérience de Vianney Meyer, infirmier référent en diabétologie au CHEM, et de Lis Muller, responsable du service nutrition interdisciplinaire au centre thermal et de santé de Mondorf-les-Bains.

Si les contextes sont différents, on constate en effet que dans les deux cas, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) reste une dimension de soins qui doit être adaptée à la situation du patient chronique.

A savoir: centrée sur le patient, globale et interdisciplinaire (intégrée dans la démarche de soins, et menée

par étapes avec un accompagnement à long terme).

Avec aussi des objectifs identiques visant à gérer la maladie chronique à long terme. Donc à améliorer ou maintenir l'adhésion au traitement, l'autonomie du patient et la qualité de vie du patient. Avec en résultat final attendu la prévention ou la réduction des complications ou des rechutes.

Si les étapes sont différentes en hospitalisation ou dans un centre de cure, différentes selon que le patient vient pour cela ou pour tout autre chose, nous en retiendrons que l'ETP, sur le terrain, place la barre très haut tant pour le patient que pour le soignant.



## Les défis pour le patient:

- Le patient doit l'accepter
- Etre compris dans sa réalité de vie avec sa maladie
- Passer du statut passif à actif



## ...et pour le soignant:

- Évolution du rôle paternaliste vers un partenariat
- Le soignant doit être formé
- Cela prend beaucoup de temps: avec le patient, échanges dans l'équipe, dossier ETP commun.

Ceci nous rappelle une phrase prononcée il y a de nombreuses années par le Dr Marc Keipes, autre acteur investi dans l'éducation thérapeutique, alors que nous lui demandions si, à son avis, l'éducation thérapeutique était l'affaire du médecin.

Sa réponse, riche de son expérience: «Le médecin va toujours répondre oui. Mais la vraie réponse est: oui, à condition que quelqu'un la fasse pour ou avec moi.» ■



## Les 40 ans de L'ALD

*Hasard du calendrier, en cette année 2019 où le Luxembourg hébergeait pour la première fois le congrès de l'EDEG, l'ALD fête ses 40 ans. Un anniversaire riche de questionnements pour Sylvie Paquet.*

Le chemin parcouru est en effet impressionnant. Fondée en 1979, l'ALD ouvrait ses premières permanences 5 ans plus tard, pour élaborer le projet de Maison du Diabète en 1999. On sait la suite: convention avec le Ministère de la Santé en 2000, inauguration de la Maison du Diabète en 2003, déménagement en 2006. De services nombreux, avec un périodique, de la documentation pour les patients, des activités diverses, sportives, sociales et culturelles, des activités pour les enfants.

La Maison du Diabète offre un service d'accueil et d'accompagnement professionnel conventionné avec le Ministère de la Santé: conseils indivi-

duels, cours, formations, conférences, sensibilisation au dépistage et à la prévention.

### Défis d'aujourd'hui...

En 1979, les patients étaient mal soignés, mal informés et mal soutenus. Une association, comme l'ALD s'imposait donc pour informer les patients et le grand public et sortir les personnes diabétiques de leur isolement et leur discrimination.

Il ne fut cependant pas toujours facile de répondre à la fois aux besoins et attentes des diabétiques de type 1 «jeunes» (10%) et des diabétiques de type 2 «âgés» (90%). Pas facile non

plus de différencier l'Association (de patients) de la Maison du Diabète (lieu d'accueil et d'information).

En 2019, l'ALD connaît les défis de toute association, avec une diminution générale de l'intérêt pour la vie associative. De plus, depuis la création de la Société Luxembourgeoise de Diabétologie en 2015, l'ALD est moins perçue comme la «maison» des professionnels de santé. Pourtant, cela reste grâce elle qu'aujourd'hui, les patients diabétiques sont mieux soignés, mieux informés et éduqués, et peu discriminés.

L'ALD tend donc la main à toutes les bonnes volontés qui ont des idées pour répondre aux besoins des diabétiques d'aujourd'hui et de demain. ■

*Vifs remerciements à toute l'équipe du LIH, aux différents orateurs, ainsi qu'au Dr Frédéric Dadoun et au Dr Cristiana Banu pour leur disponibilité.*



## Gym tonic et toutouyoutou à Mondorf

Cela se fait régulièrement dans les congrès internationaux, mais à notre connaissance c'est une première pour une réunion médicale au Luxembourg, que l'on doit à Sandrine Lavallé et Jessica Pastore, de l'équipe d'organisation du LIH. Chapeau bas (et bras écartés) pour saluer le remake de Véronique et Davina, au bénéfice de la santé des congressistes.



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>‡</sup>



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

Plus du double de perte  
de poids vs Trulicity®<sup>‡</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.nbelux@novonordisk.com](mailto:info.nbelux@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 0,19 ml de solution. Ozempic 0,5 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution. Ozempic 1 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 d'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 > 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 intravitreux, 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 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. **Valeur initiale 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 administration 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, Consoi 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 comprennent 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  
Luxembourg : Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

BE19OZM00034 - AVR 2019

ONCE-WEEKLY  
**OZEMPIC®**  
sémaglutide injection

# Le tabac et la santé pulmonaire

JOURNÉE MONDIALE SANS TABAC 2019

Chaque année, le 31 mai, l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et ses partenaires célèbrent la Journée mondiale sans tabac.

Le tabagisme actif et passif augmentent le risque de contracter de nombreuses maladies et de mourir prématurément.

En effet, le tabac est la première cause de mortalité prématurée et évitable. L'épidémie du tabagisme tue environ 6 millions de personnes chaque année dans le monde. Plus de 600.000 d'entre elles sont des non-fumeurs, involontairement exposés à la fumée du tabac.

Nous savons qu'au moins un fumeur sur deux va mourir prématurément d'une maladie liée au tabac, principalement de maladies cardio-vasculaires, de cancers, ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). En 2019, la Journée mondiale sans Tabac a eu pour thème: «**Le tabac et la santé pulmonaire**».

Plus particulièrement en matière de santé pulmonaire, la fumée du tabac nuit de multiples façons à celle-ci:

- Le **cancer du poumon**: plus de

85% des personnes qui décèdent par cancer du poumon fument ou ont fumé. Dans la plupart des pays de la Région européenne de l'OMS, le cancer du poumon est le plus meurtrier des cancers. En 2018, 430.000 personnes sont décédées d'un cancer du poumon dans la région, et plus d'un demi-million de nouveaux cas ont été diagnostiqués pendant cette même période.

- Les **maladies respiratoires chroniques**: on y compte la BPCO et l'asthme. Ces maladies entraînent une toux chronique douloureuse, des difficultés respiratoires angoissantes, et une invalidité croissante. Plus de 90% des décès par BPCO sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs.
- Les **infections des voies respiratoires**: les enfants exposés à la fumée du tabac ont plus de risques d'attraper fréquemment des infections des voies respiratoires basses

et de voir apparaître ou s'aggraver un asthme, plus de risques également d'attraper des otites, des bronchites et des pneumonies.

Le lien entre le tabagisme et la tuberculose est dorénavant bien établi: les composantes chimiques de la fumée de tabac peuvent activer des infections tuberculeuses latentes.

- La **pollution de l'air**: la fumée du tabac est une forme très dangereuse de pollution à l'intérieur des habitations et de tout espace fermé: elle contient plus de 7000 produits chimiques, dont 69 sont connus pour être cancérogènes. Elle demeure plusieurs heures dans l'air, et entraîne, pour ceux qui y sont exposés, une majoration du risque de cancer pulmonaire, de maladies respiratoires chroniques, et de réduction de la fonction pulmonaire.

La **campagne de la Journée mondiale sans tabac 2019** veut donc sensibiliser:

- aux risques du tabagisme pour la santé du fumeur et de ceux qui sont exposés à la fumée tabagique;
- à la connaissance des dangers particuliers du tabagisme pour la santé pulmonaire;
- à l'ampleur mondiale de la mortalité et de la morbidité dues au tabagisme;
- à l'importance de la santé pulmonaire pour la santé et le bien-être général, et ceci à tous les âges;
- aux actions et mesures possibles, par le public, par les décideurs, et par les gouvernements, pour préserver la santé pulmonaire.

Parmi ces mesures, citons les interventions efficaces décrites dans la **convention-cadre de l'OMS** pour la lutte antitabac, dont le Luxembourg est signataire depuis 2005:

- l'augmentation des taxes sur le tabac;
- la mise en œuvre de politiques antitabac: interdiction de toutes les formes de publicité, de promotion et de parrainage, avertissements sanitaires

couvrant la majeure partie de l'unité de conditionnement des produits du tabac, interdiction des arômes caractérisants, surveillance de la composition et des ingrédients, interdiction du commerce par internet, protection de la population du tabagisme passif, grâce à l'extension des lieux publics sans fumée, sensibilisation par les médias, et soutien et aide au sevrage tabagique.

Dans cet esprit, le **PNLT** (Plan National de Lutte contre le Tabac) a été validé par le Conseil de Gouvernement pour la période (2016-2020), et une nouvelle loi antitabac, transposant la Directive européenne 2014/40/UE, a été votée le 13 Juin 2017.

Il n'en reste pas moins qu'au Luxembourg, une personne sur cinq continue de fumer (enquête annuelle Fondation cancer auprès de la population résidente âgée de 15 ans et plus).

La proportion de fumeurs varie selon l'âge et est plus élevée pour les tranches d'âge de 16 à 34 ans. De plus, nous constatons une stagnation du nombre de fumeurs depuis plusieurs années, malgré les nombreux efforts entrepris.

Rappelons à ce propos l'existence du **«Programme d'aide au sevrage tabagique»**, mis en place depuis 2008 par le ministère de la santé et la Caisse Nationale de Santé (CNS), et qui s'adresse à tous les assurés auprès de la CNS. Ce programme d'aide au sevrage tabagique prévoit des consultations régulières chez le médecin de son choix, pendant une durée de 8 mois, et si nécessaire, la prescription de médicaments de sevrage et de substituts nicotiques. La première et la dernière consultations (E40 et E41) sont gratuites, les médicaments de sevrage et les substituts nicotiques sont remboursés à 50%, avec un plafond de 100 Euros. Les modalités pratiques du programme sont actuellement en discussion, avec l'objectif d'optimiser le programme et d'augmenter le remboursement des frais médicamenteux.

## TEST DE FAGERSTRÖM

- 1) **Quand fumez-vous votre première cigarette après votre réveil ?**  
3. Endéans 5 min    2. Entre 6 et 30 min    1. Entre 31 et 60 min  
0. Après 60 min
- 2) **Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans des endroits où c'est interdit ?**  
1. Oui    2. Non
- 3) **A quelle cigarette ne voudriez-vous pas devoir renoncer ?**  
1. La première cigarette du matin    0. Les autres
- 4) **Combien de cigarettes fumez-vous chaque jour ?**  
0. Jusqu'à 10    1. De 11-20    2. De 21 à 30    3. 31 et plus
- 5) **Fumez vous plus au cours des premières heures suivant le réveil que pendant le reste de la journée ?**  
1. Oui    0. Non
- 6) **Arrive-t-il que vous fumiez, même si vous êtes malade ?**  
1. oui    0. Non

Résultats: 0-2: **pas de dépendance physique**

*Pas de traitement de substitution nicotinique nécessaire*

3-4: **légère dépendance physique**

*Consultation de tabacologie recommandée*

5-6: **dépendance physique moyenne**

*Consultation de tabacologie recommandée, les chances de sevrage sont augmentées par un traitement de substitution nicotinique*

7-10: **dépendance physique sévère**

*Un traitement de substitution nicotinique est recommandé, en plus d'un suivi de soutien régulier.*

Infos [www.tabac-stop.lu](http://www.tabac-stop.lu).

Dans le domaine du sevrage tabagique, les médecins de première ligne, médecins généralistes, cardiologues et pneumologues, ont évidemment un rôle fondamental à jouer, et leur aide nous est précieuse. Ils peuvent rappeler à leurs patients l'importance d'anticiper les situations à risque de rechute, telles que la présence d'autres fumeurs dans un cadre festif, l'association dangereuse avec la consommation d'alcool, et la nécessaire gestion des émotions. Ils peuvent soutenir également la gestion du stress, et aborder la question de la prise de poids, expliquant les différents moyens de l'atténuer, tout ceci se fait dans le cadre d'une relation empathique, avec le recours à **l'entretien motivationnel**. La tabacologie et l'aide au sevrage n'est pas une médecine triomphante: seulement 3 patients sur 10 parviennent à arrêter de fumer 12 mois après une

intervention solide et planifiée. La plupart d'entre eux nécessitent plusieurs tentatives avant de réussir à arrêter définitivement de fumer. Mais toutes les études montrent que l'accompagnement par un soignant est beaucoup plus efficace qu'une tentative d'arrêt solitaire. Il est en tous les cas très important que le corps médical adresse de manière régulière la désaccoutumance au tabac avec leurs patients. Il est également important que ceux-ci prennent conscience que la substitution par la nicotine, à elle seule, n'a pas d'effet sur leur santé organique, bien qu'elle entretienne la dépendance psychique et physique. En plus, il est crucial que les patients comprennent que l'arrêt complet est la meilleure solution pour leur santé et leur longévité. ■

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



## Premier pas vers des traitements anti-cancéreux personnalisés ?

*Le Luxembourg Institute of Health (LIH) lance une étude clinique pilote avec des partenaires nationaux afin de tester une méthode qui pourrait permettre de faire des choix de thérapies personnalisées pour les patients atteints d'un cancer.*

Les cellules cancéreuses de différentes tumeurs présentent une grande diversité génétique, même chez un même patient. Elles fonctionnent de ce fait différemment et ne réagissent pas non plus aux médicaments de la même manière. Certaines cellules survivent malgré les traitements et la maladie continue à se développer. L'analyse des caractéristiques génétiques d'une tumeur peut aider à identifier à quel médicament elle peut être sensible. Mais cela ne fonctionne que chez un nombre restreint de patients (10%).

Sous la direction du LIH, des scientifiques luxembourgeois s'apprêtent à lancer une étude clinique dans le but d'établir une méthode plus directe, appelée «*Personalised Functional Profiling*» ou «*Criblage Fonctionnel Personnalisé*», permettant d'adapter les traitements anticancéreux au cancer du patient de manière personnalisée. Dans le cadre de ce projet, les scientifiques utiliseront une nouvelle approche qui permettra de faire correspondre le profil des tumeurs avec les

traitements disponibles. Elle permettra de définir plus précisément à quels médicaments les cellules tumorales sont sensibles. L'étude, qui se déroulera sur environ deux ans, vise non seulement à établir l'efficacité de nouveaux outils pour le traitement personnalisé des cancers dans le futur, mais elle pourrait même déjà permettre un traitement personnalisé du cancer pour les patients dont les échantillons tumoraux seront prélevés pour l'étude.

**Le but de l'étude ?** Déterminer le traitement le plus adapté/personnalisé pour les patients en testant différents médicaments anticancéreux disponibles sur le marché sur des dérivés de tumeurs de patients.

**La méthode ?** L'impression tridimensionnelle de nano-sphéroïdes cancéreux (des sortes d'amas cellulaires bio-imprimées en 3D) dérivés directement de la tumeur du patient pour imiter le plus fidèlement possible le profil et la structure originale de celle-ci.

Contrairement aux méthodes conven-

*Conférence de presse du 16 mai 2019 au LIH pour présenter le nouveau projet. De gauche à droite: Dr Jean-Claude Schmit (Ministère de la Santé), Dr Guy Berchem (investigateur principal du projet, LIH/CHL), Dr Ulf Nehrbass (CEO du LIH), Dr Léon Diederich (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche).*

tionnelles de culture cellulaire, les cellules cancéreuses ne sont pas séparées les unes des autres après avoir été prélevées. «*La proximité avec les cellules voisines ou avec les cellules du tissu conjonctif n'est pas perdue*», explique le Professeur Ulf Nehrbass, directeur du LIH et coordinateur de l'étude. «*C'est ce qui augmente la fiabilité de la méthode et fait la différence avec les approches utilisées précédemment*».

Les scientifiques prévoient de produire un nombre important de nano-sphéroïdes cancéreuses pour chaque patient. Ils les exposeront ensuite à différents composés anticancéreux. Des processus automatisés à la pointe de la technologie permettront de suivre la réaction des cellules cancéreuses aux différents médicaments et aux différentes doses: continuent-elles de croître ou meurent-elles ?

Les informations obtenues, à savoir l'efficacité potentielle d'un médicament en particulier, devraient profiter directement aux donneurs de biopsie, comme l'explique le Dr Nehrbass: «*Nous transmettrons l'information aux médecins traitants. Ils décideront ensuite d'administrer ou non un traitement supplémentaire aux patients, traitement qui peut ne pas être l'une des options standard pour le type de cancer donné.*» Si l'on tient compte de toutes les questions médicales et éthiques, il s'agit là d'une option à considérer: les patients dont les échantillons de tissus sont prélevés auront en effet déjà été traités avec toutes les thérapies classiques/recommandées pour leur cancer, mais sans succès. «*Nous pensons aujourd'hui que notre approche peut contribuer au développement d'options thérapeutiques personnalisées contre le cancer. Et cela de manière significative. Mais il est impor-*



Le Dr Ulf Nehrbass, CEO du LIH, explique le projet «Personalised Functional Profiling» lors de la conférence de presse organisée pour le lancement de l'étude pilote.

tant de garder en tête qu'il faudra beaucoup de temps pour la développer, et que nous pourrions éventuellement échouer. Même dans un cas de figure idéal, cela ne fonctionnerait probablement pas pour tous les patients et tous les cancers», prévient le Dr Nehrbass. «Mais nous essaierons.»

D'ici là, les scientifiques ont encore un long chemin à parcourir. La première étape, l'étude pilote, consiste à tester des méthodes standardisées sur un petit nombre de patients afin de déterminer la faisabilité et la fiabilité de la méthode. Ensuite, probablement en 2020 ou 2021, l'étude clinique proprement dite pourra débuter avec un plus grand nombre de patients et en collaboration avec des partenaires internationaux.

L'étude pilote portera principalement sur le glioblastome, un type de cancer du cerveau, et le cancer gastro-intestinal. Cette étude, qui durera environ deux ans, devrait inclure jusqu'à 20 patients, âgés de 18 ans et plus et souffrant de glioblastome récurrent ou de cancer gastro-intestinal métastatique.

## Financement & collaborations

Le projet est soutenu par un financement institutionnel mis à disposition par le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et cofinancé par des partenaires cliniques. Le Clinical and Epidemiological Investigation Centre du LIH joue un rôle primordial pour la planification et la mise en place de l'essai clinique ainsi que l'inclusion et le suivi des patients. Le Competence Centre for Methodology and Statistics du LIH est également impliqué dans la conception de l'essai. Le projet est développé en collaboration avec le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), les Hôpitaux Robert Schuman (HRS) et le Laboratoire national de santé (LNS). ■

Rubrique sous la responsabilité du Dr Manon Gantenbein, PhD, Responsable du Clinical and Epidemiological Investigation Center du LIH

## CANCER THERAPY

### STANDARD OF CARE THERAPY



The same drug to all population subtypes

### PATIENTS THAT RESPOND TO THERAPY



Response to therapy is only partial - there is a need for more targeted care therapy

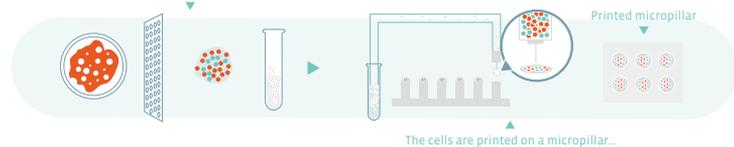
## The solution

### Personalised Functional Profiling

Identification of the most suitable cancer therapy for individual patients



### Biopsy is transformed into cancer nano spheroids



...and placed in growth medium to multiply



Scientists diagnose each well under the microscope.

In some wells, cells are starting to die and disappear, showing response to the treatment



The right drugs with maximum therapeutic efficacy are selected and information being passed to the medical doctor who can decide which personalised treatment to give to the patient



# Testarzon®

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>4,4</sup>**

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

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

Testim 50 mg gel is no longer available.



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/and.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; trioléamine; 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. **Armorçage d'une nouvelle pompe :** Pour garantir un dosage correct, il faut indiquer aux patients d'amorcer chaque nouvelle pompe avant la première utilisation en enfonceant 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 deux 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 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 étaient 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). **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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) : réaction au site d'application (incluant rash, érythème, prurit, dermatite, sécheresse et irritation cutanée). Investigations : Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) : triglycérides sanguins augmentés/hypertriglycéridémie, PSA augmenté, hématoците augmenté. Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) : hémoglobine augmentée. Affections vasculaires : Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) : hypertension. Affections du système nerveux : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) : maux de tête. Sur base de la littérature et de rapports spontanés et des 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 hématoologiques et du système lymphatique : polyglobulie, anémie. Affections psychiatriques : insomnie, dépression, anxiété, agression, nervosité, hostilité. Affections du système nerveux : maux de tête, étourdissements, paresthésie. 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, hématoците augmenté, 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 5593 – 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., Capucienflaan 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://bjisulsters.fagg-afmps.be/Download/LeafletServlet?id=102131

## La santé dans l'assiette (ou plutôt le verre) des sujets atteints de SEP ?

*L'impact de l'alimentation en général et de l'ingestion de composants particuliers de cette alimentation sur l'évolution de la sclérose en plaques (SEP) préoccupe bon nombre de malades.*

*Dr Jean-Claude Lemaire*



Cette constatation et le fait que les patients atteints de SEP ont un risque accru de désordres métaboliques sont à l'origine d'un travail transversal mené par une équipe allemande qui a concerné 135 malades ayant donné des renseignements détaillés sur leurs habitudes alimentaires. A partir de ces données les investigateurs ont déterminé dans quelle mesure le régime alimentaire de chaque patient se rapprochait du régime DASH.

Pour mémoire le régime DASH recommande les fruits et légumes frais et secs, les céréales complètes, les produits laitiers maigres, déconseille la viande rouge au profit de la volaille et du poisson, limitant de ce fait l'ingestion des corps gras et des sucres. Il a été montré que l'adhésion à ce type de régime était associée à un risque moins élevé de diverses maladies chroniques comme l'hypertension artérielle, le diabète et les maladies cardiovasculaires et les investigateurs ont donc cherché à savoir si ce régime pouvait avoir une influence sur l'évolution de la SEP.

### Consommation de boissons sucrées

Globalement aucune association significative entre la symptomatologie et le handicap n'a été trouvée avec le régime alimentaire en général, mais comme souvent le diable est dans les détails, les investigateurs ont constaté un lien avec la consommation de boissons sucrées (sodas, jus de fruits aromatisés, thés et cafés sucrés) et le handicap.

Les participants ont été divisés en quatre groupes en fonction de leur consommation de boissons sucrées et il s'est avéré que les participants qui consommaient les plus grandes quantités de boissons sucrées (en moyenne 290 calories/j, ce qui correspond à environ 2 canettes de soda non diététique/j) étaient 5 fois plus susceptibles de présenter une invalidité sévère (EDSS  $\geq 6$ ) que les personnes qui buvaient le moins de boissons sucrées (en moyenne 7 calories/j, ce qui correspond à environ 1,5 canette de soda non diététique par mois). Sur l'ensemble des participants, 30

avaient un handicap grave dont 12 parmi les 34 sujets du groupe maximal de consommation versus 4 parmi les 34 sujets du groupe minimal de consommation.

A noter également une différence moyenne de 0,7 de l'EDSS entre ces deux mêmes groupes, respectivement 4,1 versus 3,4.

Association n'est certes pas synonyme de relation causale, mais dans la mesure où nous savons que ces boissons n'ont pas de valeur nutritionnelle et peuvent au contraire engendrer des effets délétères, les personnes atteintes de SEP seraient probablement bien inspirées de les limiter fortement ou de les éliminer de leur régime alimentaire, sans attendre les résultats d'études longitudinales prouvant la relation causale. ■

Référence:  
Elisa Meier-Gerdingh et al. AAN 2019  
Philadelphia 4-10 mai. Abst P4.2-063



## Le rebond post-partum de la SEP appartient-il au passé ?

*La notion de risque accru de flambée évolutive de la SEP après une grossesse date d'il y a plus de 20 ans, à une époque où aucun traitement modificateur du cours évolutif n'était disponible et où l'utilisation de l'IRM n'était pas monnaie courante.*

*Dr Jean-Claude Lemaire*

Une équipe américaine a donc décidé de mettre à jour les informations en se servant des bases de données Kaiser Permanente de Californie du Nord et de Californie du Sud. Sur la période 2008 à 2016, 466 grossesses ont été recensées chez 375 femmes atteintes de SEP et les investigateurs se sont concentrés sur les traitements, l'allaitement et les rechutes.

Parmi les 375 femmes, 38% n'avaient pas reçu de traitement pour la SEP au cours de l'année précédant leur grossesse.

### Rechute

Concernant les rechutes, 8% des femmes ont fait une rechute pendant la grossesse et 26% au cours de l'année qui a suivi l'accouchement.

Globalement le taux annuel de rechute était de 0,39 avant la grossesse, il est tombé à 0,07 - 0,14 pendant la grossesse et l'activité de la maladie n'a pas rebondi après la naissance. En effet, le taux annuel de rechute était de 0,27 au cours du premier trimestre

post-natal, soit un taux légèrement inférieur à celui observé avant la grossesse et il est simplement revenu à son niveau d'avant la grossesse (0,37) 4 à 6 mois après la naissance.

Ces résultats sont restés du même ordre après ajustement pour les autres facteurs pouvant affecter le taux de rechute, en particulier la gravité de la SEP avant la grossesse.

Au cours de l'année post-accouchement, 87% des femmes ont allaité.

Les 35% de femmes qui ont allaité exclusivement (lait maternel uniquement pendant au moins 2 mois) avaient un risque de rechute inférieur d'environ 40% par rapport aux femmes qui n'allaitaient pas. Pour les femmes

**Ces résultats indiquent donc que les femmes atteintes de SEP aujourd'hui peuvent avoir des enfants, allaiter et reprendre leur traitement à l'identique sans encourir de risque accru de rechutes en post-partum.**

ayant complété l'allaitement maternel avec des biberons au cours des 2 mois suivant l'accouchement, le risque de rechute était du même ordre que celui des femmes n'allaitant pas du tout.

Toujours au cours de la première année post accouchement 41% des femmes ont recommencé un traitement de fond. Parmi les femmes qui ont allaité exclusivement au sein, 46 sur 167 (24%) ont recommencé à utiliser un traitement de fond pendant l'allaitement.

Interférons  $\beta$  et acétate de glatiramère étaient les traitements de fond les plus couramment utilisés par les femmes incluses dans ce travail et, contrairement à l'effet protecteur de l'allaitement, la reprise ou non de leur utilisation n'a eu aucun effet sur le risque de reprise.

Ces résultats indiquent donc que les femmes atteintes de SEP aujourd'hui peuvent avoir des enfants, allaiter et reprendre leur traitement à l'identique sans encourir de risque accru de rechutes en post-partum. A noter cependant que peu de malades étaient traitées par le natalizumab ou le fingolimod, médicaments dont l'arrêt pendant la grossesse peut engendrer des rechutes sévères. ■

Référence:

Annette Langer-Gould et al. AAN 2019 Philadelphia 4-10 mai. Abst S6.007

# INTERVIEW DU MOIS

Dr Pascal Stammel

DIRECTEUR MÉDICAL DU CGDIS

## Réforme des services de secours et renforcement du SAMU: des changements concrets sur le terrain

Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2018, tous les services de secours sont regroupés au sein d'une seule structure: le Corps grand-ducal d'incendie et de secours (CGDIS). Cet établissement public, qui est sous la responsabilité partagée de l'état et des communes, fait suite à la réforme des services de secours. Le Dr Pascal Stammel, Directeur médical du CGDIS, nous en dévoile les grandes lignes, et profite de l'occasion pour aborder également les détails opérationnels du renforcement du SAMU.

Céline Buldgen

Suite à l'entrée en vigueur de la loi du 27 mars 2018 portant sur l'organisation de la sécurité civile et la création d'un Corps grand-ducal d'incendie et de secours, les services de secours au Luxembourg ont été regroupés depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2018 dans un établissement public: le Corps grand-ducal d'incendie et de secours (CGDIS).

Le CGDIS regroupe tous les acteurs des services de secours, incluant notamment:

- les services d'incendie et de sauvetage communaux,
- les unités de la Protection civile,
- le Service d'aide médicale urgente SAMU,
- le Service incendie et ambulance de la Ville de Luxembourg,
- les pompiers aéroportuaires.

«Il s'agit d'une coopération intensive entre l'État et les communes, qui se partagent la responsabilité pour les services de secours au Grand-Duché. Cette structure unique permet une gestion intégrée, efficace et efficiente de tous les aspects concernant l'organisation des services de secours (opérationnel, technique, administratif et financier).

Des synergies permettent d'éviter des doubles emplois et de dépasser l'ancienne distinction entre protection civile et services d'incendie et de sauvetage communaux. La structure unique permet un financement plus équitable des services de secours avec une répartition des coûts entre les différents acteurs en tenant compte des besoins réels et des priorités fixées par le plan national d'organisation des secours (PNOS).», se réjouit le Dr Stammel.

# INTERVIEW DU MOIS



Destinée à remédier aux insuffisances du système actuel, la réforme des services de secours poursuit les objectifs suivants:

- amélioration de la couverture des risques par la définition d'objectifs de protection à atteindre,
- optimisation des ressources à mettre en œuvre par l'adéquation entre les risques et les moyens pour les couvrir,
- création d'une structure unique nationale pour l'ensemble des services de secours publics basée sur une approche de solidarité nationale (CGDIS),
- mise en place d'une hiérarchie sans ambiguïté, permettant d'assurer l'unicité et la continuité du commandement des opérations de secours et de clarifier la relation entre les responsables politiques et techniques d'une intervention,
- nécessité de personnel professionnel pour assurer la disponibilité des services de secours, tout en maintenant une place importante pour les volontaires au sein du dispositif,
- définition d'un profil professionnel et d'un référentiel de formation pour les agents des services de secours,
- reconnaissance de l'engagement volontaire de milliers de femmes et d'hommes au service d'autrui.

## Renforcement du SAMU

De l'eau a coulé sous les ponts depuis que le système du Service d'aide médicale urgente (SAMU) a été implanté au Grand-Duché de Luxembourg en 1986. Bien qu'il soit souvent considéré comme étant l'un des plus per-

formants, si l'on compare au niveau international, son renforcement s'imposait. A partir du 1<sup>er</sup> juillet 2019, le SAMU sera donc renforcé par un 4<sup>e</sup> vecteur. Le CGDIS s'est vu chargé de sa mise en oeuvre.

Depuis la création du CGDIS et la mise en vigueur de la nouvelle loi hospitalière du 8 mars 2018, le SAMU n'est plus une activité hospitalière. *«Au début, les médecins spécialistes en anesthésie-réanimation ont exprimé leur crainte car, historiquement, le service de garde des hôpitaux était lié au SAMU. Par le passé, il existait une convention entre l'Association de Médecins et Médecins Dentistes Luxembourg (AMMD) et le ministère de la Santé qui gérait le service des urgences et du SAMU. A l'heure actuelle, des contrats individuels sont établis entre le CGDIS et chaque médecin spécialiste en anesthésie-réanimation, ce qui apporte plus de flexibilité en matière de gestion des besoins d'intervention médicale. Les conditions de contrats restent semblables à l'ancienne convention. Par ailleurs, nous sommes en train de finaliser un contrat de collaboration avec les hôpitaux pour les infirmiers-anesthésistes. Ce système d'équipage de base du SAMU a fait ses preuves au cours des dernières décennies et il s'agit de garantir son efficacité aussi à l'avenir.»*, nous explique le Dr Stammel.

À ce jour, la couverture territoriale du SAMU est assurée par 4 bases SAMU, qui opèrent en permanence 3 vecteurs:

- Ettelbrück (Centre Hospitalier du Nord),
- Luxembourg-Ville (garde partagée entre le Centre Hospitalier de Luxembourg et l'Hôpital Kirchberg),
- Esch-sur-Alzette (Centre Hospitalier Emile Mayrisch).

Dr Stammel: *«L'analyse des données depuis 2016 montre des progrès réels en termes de délai d'arrivée sur place des SAMU et de rapidité d'intervention des équipes. Cependant, le nombre d'interventions ne cesse d'augmenter, à tel point que les 3 vecteurs SAMU se trouvent*

*«L'adaptation des services de secours aux temps modernes était devenue indispensable. Cette grande réforme nous donne la capacité de mieux répondre à l'évolution démographique du pays, aux incidents d'envergure, ou encore à d'éventuels risques terroristes.»*

DR PASCAL STAMMET

«Bien que la population à prendre en charge par le SAMU, et d'ailleurs aussi les interventions, aient quasiment doublé depuis 1986, le nombre des vecteurs SAMU n'a pas été adapté. C'est désormais chose faite avec la mise en place d'un 4<sup>e</sup> SAMU.»

DR PASCAL STAMMET

au moins une fois par jour en intervention simultanée. Le 4<sup>e</sup> vecteur sera stationné dans une première phase auprès du centre d'incendie et de secours d'Hesperange dans le but de garantir une couverture territoriale homogène. Dans un premier temps, il sera opérationnel à partir de 6h00 du matin jusque 22h00. L'organisation territoriale des secours sera définie par le plan national d'organisation des secours (PNOS), qui aura, entre autre, un effet direct sur l'emplacement de ce 4<sup>e</sup> vecteur du SAMU dans une deuxième phase.»

L'état des lieux des services de secours, par le PNOS, aura certainement lieu en 2019. Le Conseil d'administration du CGDIS définira ensuite les priorités et les objectifs à atteindre, ainsi que les moyens à mettre en oeuvre en vue de renforcer le système du SAMU. Le but étant de préserver une qualité du service, une disponibilité des équipes avec du personnel hautement qualifié et un équipement moderne.

Même s'il est encore trop tôt d'envisager des pistes d'amélioration du SAMU, le Dr Stammert exprime néanmoins le fait que le CGDIS donne actuellement la priorité au recrutement de médecins spécialistes en anesthésie-réanimation et d'infirmiers en anesthésie et réanimation.

Dans le futur, l'adaptation du Plan «nombreuses victimes», définissant le dispositif national en cas d'incidents impliquant de nombreuses victimes sur le territoire du Grand-Duché de Luxembourg, aux nouvelles menaces terroristes, devrait être une priorité.

L'implémentation d'échelons intermédiaires entre le SAMU et les premiers secours avancés (ambulances et pompiers) pourrait également être envisagée, comme nous l'explique le Dr Stammert: «En 2017, le Central des Secours d'Urgences 112 a traité 262.706 appels de secours, ce qui représente 720 appels toutes les 24 heures. Mais, de manière assez récurrente, on fait appel au SAMU pour soigner des pathologies mineures qui pourraient être



prises en charge par les médecins généralistes. A l'avenir, il faudrait que le SAMU intervienne uniquement pour les vrais cas d'urgences vitales. Nous pouvons faire appel aux first responders, des secouristes (pompiers, infirmiers, médecins volontaires) qui interviennent pour gérer seuls la situation ou initier les premiers soins, avant l'arrivée de l'équipe du SAMU. Pour bien faire, nous devrions recenser les infirmiers et les médecins volontaires pour pouvoir éventuellement les utiliser en tant que first responders qualifiés, mais il y a toute une organisation derrière parce qu'ils ne sont pas disponibles 24h sur 24.»

Un autre projet sous le coude est la création d'un 3<sup>e</sup> niveau de formation des sapeurs-pompiers. Actuellement, les pompiers actifs dans le secours à personnes doivent suivre deux niveaux de formation:

- le 1<sup>er</sup> niveau: formation de 40 heures sur les secours avancés (réanimation cardio-respiratoire, arrêt des hémorragies, libération des voies aériennes...). A partir du 1<sup>er</sup> juillet 2019, tout nouveau pompier est dans l'obligation de suivre cette formation de base. Les pompiers volontaires (first responders) ont, eux aussi, ce niveau de formation.
- le 2<sup>e</sup> niveau: formation plus avancée d'environ 360 heures avec des stages dans les hôpitaux, dédiée aux pompiers-ambulanciers.

Dr Stammert: «Avec ce projet de 3<sup>e</sup> niveau de formation, les pompiers seraient dotés de certaines compétences théoriques et pratiques, dont l'administration de médicaments

# INTERVIEW DU MOIS

*sur base de protocoles stricts. Il s'agirait d'un échelon intermédiaire entre les ambulances simples et le SAMU. Mais nous n'y sommes pas encore, certaines barrières légales et lou réglementaires doivent être franchies pour la mise en pratique. Cette formation ne serait certainement pas ouverte à tous les pompiers. Des critères de sélection devront être établis.»*

D'autres actions sont à prévoir telles que la standardisation du matériel pour toutes les ambulances et l'acquisition du matériel manquant.

## Chaîne de commandement unique

Un commandement parfaitement hiérarchisé permet de garantir la réactivité et l'efficacité des services de secours (pompiers professionnels, pompiers de l'aéroport, ambulances, SAMU...). Raison pour laquelle, depuis 2 ans, les services de secours fonctionnent avec une chaîne de commandement permettant la mise en place et le suivi du commandement des opérations.

Le Directeur Général du CGDIS est le premier élément de cette chaîne. En fonction de la nature et de la gravité de l'opération, le commandement opérationnel est assuré par un directeur de garde et un coordinateur du centre de gestion des opérations (qui se greffe au 112).

*«En cas de grande catastrophe qui s'annonce ou se présente, on a des structures qui sont pré-définies et on peut directement alerter les différents responsables à différents niveaux. D'un point de vue opérationnel, cette chaîne de commandement fonctionne extrêmement bien, quel que soit le type d'intervention. Nous avons d'ailleurs pu la tester pour la première fois le lendemain de la création officielle du CGDIS, lors d'un grand incendie qui s'est déclaré le 2 juillet 2018 à Esch-sur-Alzette avec la mobilisation de centaines de pompiers.»*

## Quelques chiffres:

Les services des secours au Luxembourg, c'est:

- 65 000 interventions toutes confondues (pompiers, ambulances...),
- 500 pompiers professionnels,
- 4000 pompiers volontaires,
- 85 ambulances et véhicules de secours à personnes,
- 780 fourgons d'incendie tout confondus,
- 100 centres d'incendie et de secours à travers tout le pays.



*cielle du CGDIS, lors d'un grand incendie qui s'est déclaré le 2 juillet 2018 à Esch-sur-Alzette avec la mobilisation de centaines de pompiers.»*

**Dirigée par le Dr Pascal Stammel, la Direction Médicale et de la Santé a été implantée suite à la création du CGDIS. Elle comprend les trois départements suivants: département de la santé, département des secours médicaux, département pharmacie. ■**

Dr Pascal Stammel  
Direction médicale et de la santé  
[www.cgdis.lu](http://www.cgdis.lu) – [www.112.lu](http://www.112.lu)

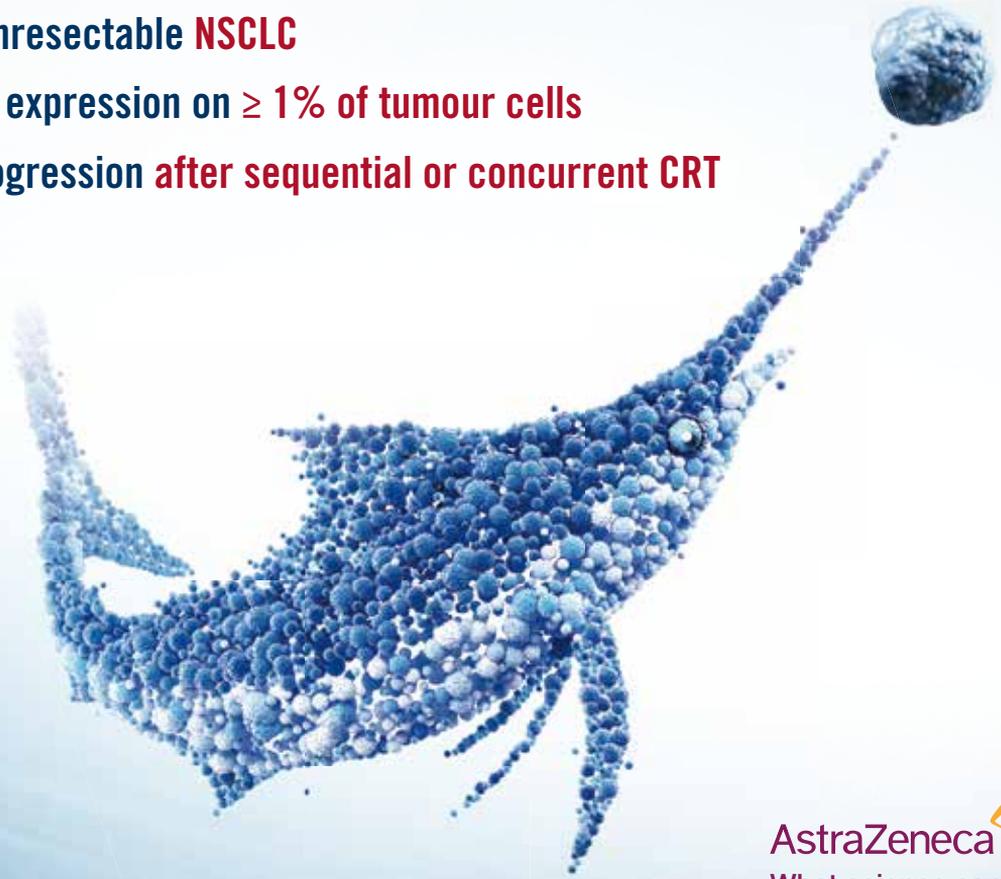
Sources:

- Interview du Dr Pascal Stammel, Direction Médicale et de la Santé.
- [www.cgdis.lu](http://www.cgdis.lu)
- [https://gouvernement.lu/fr/dossiers.gouv\\_mint%2Bfr%2Bdossiers%2B2016%2Bservices-secours.html](https://gouvernement.lu/fr/dossiers.gouv_mint%2Bfr%2Bdossiers%2B2016%2Bservices-secours.html)
- <https://112.public.lu/fr/organisation/administration/organisation/medical.html>
- [https://gouvernement.lu/fr/actualites/toutes\\_actualites/communiqués/2019/03-mars/15-bofferding-samu.html](https://gouvernement.lu/fr/actualites/toutes_actualites/communiqués/2019/03-mars/15-bofferding-samu.html)



# NEW The ONLY APPROVED immunotherapy<sup>1</sup> for

- **Stage III unresectable NSCLC**
- **with PD-L1 expression on  $\geq 1\%$  of tumour cells**
- **without progression after sequential or concurrent CRT**



AstraZeneca   
What science can do

1. SmPC Imfinzi, latest version. CRT: chemoradiation. NSCLC: non-small cell lung cancer. PD-L1: Programmed Death Ligand 1.  
NS ID LU-0122-RD05/2019-LB Local code 565

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

**Tableau 1. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement**

Effets indésirables	Intensité <sup>a</sup>	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Pneumopathie immuno-médiée / pneumopathie interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite immuno-médiée	Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT $> 35 \times$ LSN et/ou une bilirubine totale $> 1,5-3 \times$ LSN	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT $> 5-8 \times$ LSN ou une bilirubine totale $> 3-5 \times$ LSN		
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT $> 8 \times$ LSN ou une bilirubine totale $> 5 \times$ LSN ALAT ou ASAT concomitantes $> 3 \times$ LSN et bilirubine totale $> 2 \times$ LSN sans autre cause	Interrompre définitivement	

Effets indésirables	Intensité <sup>a</sup>	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sans indication contraire
Colite ou diarrhée immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Hyperthyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Traitement symptomatique, voir rubrique "Effets indésirables"
Hypothyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénale immuno-médiée ou hypophysite/hypophysitisme	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué
Diabète sucré de type 1 immuno-médié	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite immuno-médiée	Grade 2 avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale)	Suspendre le traitement	
	Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3,6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN	Interrompre définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3		
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Myocardite immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement <sup>b</sup>	Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Myosite/Polymyosite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement <sup>b</sup>	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion	Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	
	Grade 3	Suspendre le traitement	Envisager une dose initiale de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie
Autres effets indésirables immuno-médiés	Grade 3	Suspendre le traitement	
	Grade 4	Interrompre définitivement	

<sup>a</sup> Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. <sup>b</sup> En l'absence d'amélioration dans les 3 à 5 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie additionnelle immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois, après laquelle IMFINZI peut être repris sur la base du jugement clinique. <sup>c</sup> Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspects, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables récurrents de grade 3 ou 4 (sévéres ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basée sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique) **Populations particulières Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Sujet âgé** Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (> 65 ans) (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique "Précautions particulières d'élimination et manipulation" du RCP). **Insuffisance hépatique** Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de données d'exposition attendue (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Mode d'administration** IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse pendant une durée de 60 minutes (voir rubrique "Précautions particulières d'élimination et manipulation" du RCP). **Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique "Précautions particulières d'élimination et manipulation" du RCP.** **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP. **4.4 Effets indésirables** **Résumé du profil de tolérance** La tolérance d'IMFINZI (10 mg/kg) a été évaluée dans l'étude PACIFIC (n = 475) chez des patients atteints d'un CNBP localement avancé non opérable, qui avaient auparavant tenté un traitement d'au moins 2 cycles de chimiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours avant l'initiation de l'étude. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : toux (40,2 % vs. 30,3 % pour le placebo), infection des voies respiratoires supérieures (26,1 % vs. 11,5 % pour le placebo) et éruption cutanée (21,7 % vs. 12,0 % pour le placebo). L'effet indésirable le plus fréquent de grade 3-4 était une pneumonie (6,5 % vs. 5,6 % pour le placebo). L'incidence globale des effets indésirables de grade 3 ou 4 était de 12,8 % dans les bras IMFINZI vs. 9,8 % pour le placebo. **Liste tabulée des effets indésirables** Le tableau 2 liste l'incidence des effets indésirables chez les patients atteints d'un CNBP localement avancé non opérable de l'étude PACIFIC, d'après la fréquence du type d'effet indésirable indépendamment de la relation de causalité évaluée par l'investigateur. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 < 1/10), peu fréquent (≥1/1 000 < 1/100), rare (≥1/10 000 < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Table 2. Effets indésirables chez les patients avec un CNBP localement avancé non opérable traités avec IMFINZI à 10 mg/kg**

	Tous grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>Infections et infestations</b>			
Infections des voies aériennes supérieures <sup>a</sup>	Très fréquent	26,1	0,6
Pneumonie <sup>a</sup>	Très fréquent	17,1	6,5
Infections dentaires et des tissus mous buccaux <sup>d</sup>	Fréquent	3,6	0
Candidose buccale	Fréquent	3,2	0
Grippe	Fréquent	2,5	0
<b>Affections endocriniennes</b>			
Hyperthyroïdie <sup>e</sup>	Très fréquent	11,6	0,2
Hypothyroïdie <sup>e</sup>	Fréquent	8,2	0
Insuffisance surrénale	Peu fréquent	0,2	0
Diabète sucré de type 1	Peu fréquent	0,2	0,2
Hypophysitisme/hypophysite	Rare <sup>f</sup>	<0,1	<0,1
Diabète insipide	Rare <sup>f</sup>	<0,1	<0,1
<b>Affections cardiaques</b>			
Myocardite	Rare <sup>g</sup>	<0,1	<0,1
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Toux / toux productive <sup>h</sup>	Très fréquent	40,2	0,6
Pneumopathie inflammatoire <sup>h</sup>	Très fréquent	12,6	1,7
Dysphonie	Fréquent	3,8	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Diarrhée	Très fréquent	18,3	0,6
Douleur abdominale <sup>i</sup>	Très fréquent	10,1	0,4
Colite <sup>j</sup>	Fréquent	1,1	0,2
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée <sup>k</sup>	Fréquent	6,1	1,9
Hépatite <sup>l</sup>	Peu fréquent	0,6	0

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Eruption cutanée <sup>m</sup>	Très fréquent	21,7	0,6
Prurit <sup>n</sup>	Très fréquent	12,4	0
Dermatite	Fréquent	1,5	0
Sueurs nocturnes	Fréquent	2,3	0
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Myalgie	Fréquent	8,0	0,2
Myosite	Peu fréquent	0,4	0
Polymyosite <sup>o</sup>	Rare <sup>p</sup>	<0,1	<0,1
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
Créatininémie augmentée	Fréquent	4,6	0,2
Dysurie	Fréquent	2,3	0
Néphrite <sup>q</sup>	Peu fréquent	0,4	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Fièvre	Très fréquent	14,7	0,2
Œdème périphérique	Fréquent	7,8	0
<b>Lésions, intoxication et complications liées aux procédures</b>			
Réaction liée à la perfusion <sup>r</sup>	Fréquent	1,9	0

<sup>a</sup> inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies aériennes supérieures. <sup>b</sup> inclut infection pulmonaire, pneumonie à pneumocystis jirovecii, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomegalovirus, pneumonie à hémophilus, pneumonie à klebsiella, pneumonie nécroscante, pneumonie à pneumocoques et pneumonie staphylococcique. <sup>c</sup> des pneumopathies inflammatoires fatales et des pneumonies fatales ont été rapportées à des taux similaires entre les groupes IMFINZI et placebo dans l'étude PACIFIC ; des hépatites fatales et des polymyosites fatales ont été rapportées dans d'autres essais cliniques. <sup>d</sup> inclut gingivite, infection buccale, parodontite, plaie dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. <sup>e</sup> inclut hyperthyroïdie et hypothyroïdie auto-immunes. <sup>f</sup> inclut hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune, thyroïdite, thyroïdite subaiguë et maladie de Basedow. <sup>g</sup> fréquence basée sur des événements non-observés dans l'étude PACIFIC mais observés dans d'autres essais cliniques (n = 1889). <sup>h</sup> inclut toux et toux productive. <sup>i</sup> inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. <sup>j</sup> inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. <sup>k</sup> inclut alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. <sup>l</sup> inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aigüe, et hépatotoxicité. <sup>m</sup> inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée. <sup>n</sup> inclut prurit généralisé et prurit. <sup>o</sup> inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembranaire. <sup>p</sup> inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après. <sup>q</sup> Description des effets indésirables sélectionnés. IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérances combinées de 1889 patients dont l'étude PACIFIC et de deux études supplémentaires (une étude clinique multi-cohorte, en ouvert chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, et une étude en ouvert chez des patients atteints de CNBP localement avancé ou métastatique). Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP. **Pneumopathie immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, (n = 1889 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 79 (4,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient, et de grade 5 chez 5 (0,3 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 53 jours (de 1 – à 341 jours). Quarante-cinq patients sur 79 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients ont également reçu de l'infliximab. IMFINZI a été interrompu chez 26 patients. La résolution est survenue chez 42 patients. Une pneumopathie immuno-médiée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant obtenu le traitement par chimiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,0 %). Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans les bras IMFINZI, n = 234 dans le bras placebo), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 8 (1,7 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (fatal) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le temps médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, 11 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo. **Hépatite immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 19 (1,0 %) patients, y compris de grade 3 chez 11 (0,6 %) patients, et de grade 5 (fatal) chez 1 (< 0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 70 jours (de 15 à 312 jours). Treize patients sur 19 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 4 patients. La résolution est survenue chez 13 patients. **Colite immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 31 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 6 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 74 jours (de 1 à 365 jours). Seize patients sur 31 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab. IMFINZI a été interrompu chez 8 patients. La résolution est survenue chez 23 patients. **Endocrinopathies immuno-médiées** **Hyperthyroïdie** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 137 (7,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 11 (< 0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 378 jours). Parmi les 137 patients, 134 d'entre eux ont reçu un traitement hormonal substitutif. Deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hyperthyroïdie suivie d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie. **Hypothyroïdie** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 34 (1,8 %) patients, et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le temps médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 195 jours). Vingt-six patients sur 34 ont reçu un traitement médical (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil ou bétabloquant). 12 patients ont reçu de la thyroxine si passage de l'hyperthyroïdie à l'hypothyroïdie, 12 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 3 des ces 12 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie. Huit patients ont présenté une hyperthyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. **Insuffisance surrénale** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénale immuno-médiée est survenue chez 7 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 141 jours (de 70 à 265 jours). Les 7 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques. 2 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénale. La résolution est survenue chez 1 patient. **Diabète sucré de type 1** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médié est survenu chez 1 (0,1 %) patient (grade 3). Le traitement par IMFINZI a été interrompu en raison d'un diabète sucré de type 1. Le délai de survenue a été de 42 jours. Ce patient a reçu de l'insuline. **Hypophysite/Hypophysitisme** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un hypophysitisme immuno-médié est survenu chez 1 (< 0,1 %) patient (grade 3). Ce patient a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et n'a pas interrompu le traitement par IMFINZI. **Néphrite immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médiée est survenue chez 3 (0,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 95 jours (de 28 à 239 jours). Deux (0,1 %) patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution est survenue chez 2 patients. **Réaction cutanée immuno-médiée** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une réaction cutanée ou une dermatite immuno-médiée est survenue(e) chez 30 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 7 (0,4 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 74 jours (de 1 à 365 jours). Onze patients sur 30 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 2 patients. La résolution est survenue chez 18 patients. **Réactions liées à la perfusion** Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion ont survenues chez 35 (1,9 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,3 %) patients. **Anomalies des analyses de laboratoires** Chez les patients traités par le durvalumab dans l'étude PACIFIC, la proportion de patients qui ont présenté une anomalie des analyses de laboratoire aggravée par rapport à la valeur de référence de : 30,5 % (tous grades), 2,3 % (grades 3-4) pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 36,0 % (tous grades), 2,8 % (grade 3-4) pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 16,3 % (tous grades) pour l'augmentation de la créatinine, 26,5 % (tous grades) pour l'élevation de la TSH, LSN et/ou de la valeur de départ, 31,9 % (tous grades) pour la diminution de la TSH < LSN et en plus du valeur de départ. **Immunogénicité** Parmi les 1570 patients traités par IMFINZI à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et dont la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable, 2,9 % (45/1570) d'entre eux ont eu un résultat positif au test des ADA après son traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (8/1570) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. **Sujet âgé** Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (> 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CNBP de 75 ans ou plus sont limitées. **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 déclarant 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-10610 Bruxelles Site internet : [www.cfmb.be](http://www.cfmb.be) e-mail : [adversus@cfmb.be](mailto:adversus@cfmb.be) **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet : [www.msa.public.lu/fr/archives/pharmacie-medicament/index.html](http://www.msa.public.lu/fr/archives/pharmacie-medicament/index.html) **S. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje, Suède **6. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/18/1322/002 - France, EU/1/18/1322/000 - Hongrie de 500 mg **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 03-2019 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Prix hospital	500 mg/10 ml	2.487,69 €
	120 mg/2,4 ml	597,05 €



# Résidence secondaire en Espagne: les points d'attention

*Les vacances d'été approchent et l'envie d'acquérir sa résidence secondaire pourrait se faire sentir... Il n'en reste pas moins qu'acquérir et détenir un bien immobilier dans un pays autre que son pays de résidence n'est pas neutre et nécessite d'être conscient des problématiques afin de les anticiper, le cas échéant, dans le cadre d'une transmission préparée.*

Anne-Gaëlle Van Wallegem  
Banque Degroof Petercam Luxembourg - Estate Planning



## Au stade de l'acquisition

En Espagne, contrairement au Luxembourg, la signature d'un contrat préliminaire ou d'une promesse de vente n'est pas obligatoire. Un tel avant-contrat peut bien entendu être conclu entre les parties mais sans nécessiter le respect de conditions de forme particulières.

Le versement d'arrhes à cette étape n'est généralement pas déposé auprès d'un notaire.

Si certaines régions comme la Catalogne protègent l'acquéreur-emprunteur, d'autres ne prévoient rien dans leur législation. Ainsi, l'acquéreur, qui n'obtiendrait pas son financement pour acquérir le bien qu'il convoite, ne se verrait pas protéger, sauf à avoir contractuellement stipulé une condition suspensive de prêt dans l'avant-contrat. Les arrhes versées, à titre d'indemnité d'immobilisation, pourraient ainsi être conservées par le vendeur en cas de non-exécution du contrat.

Contrairement au notaire luxembour-

geois, son homologue espagnol, qui reçoit lui-aussi l'acte authentique d'acquisition, ne joue pas un rôle aussi important.

Se basant uniquement sur les données inscrites au registre foncier espagnol (qui constitue «la carte d'identité» du bien immobilier, seule opposable aux tiers), il se contente :

- d'obtenir les informations inscrites au registre dans un délai maximal de 10 jours avant la signature de l'acte,
- d'identifier la propriété au cadastre et de joindre le certificat cadastral électronique à l'acte,
- de vérifier que le vendeur a bien payé la taxe municipale due,
- et enfin, de vérifier que le prix a été effectivement payé, le paiement du prix ne transitant pas obligatoirement par le compte bancaire de l'Etude.

Il n'effectue aucune autre analyse juridique du bien vendu. C'est la raison pour laquelle il sera hautement conseillé d'être accompagné par un avocat espagnol afin d'éviter toute mauvaise surprise et de bénéficier

d'une information complète, s'agissant notamment des spécificités fiscales locales.

L'impôt sur les Transmissions Patrimoniales et Actes juridiques documentés (*Impuesto sobre Transmisiones Patrimoniales y actos Jurídicos Documentados – TPO*), est dû par l'acquéreur et son taux peut varier de 6% à 10% selon la région (par ex. Madrid vs l'Andalousie).

L'acquisition d'un bien neuf auprès d'un professionnel est soumise à la TVA au taux de 10%.

## Au stade de la détention

La détention de la résidence secondaire pour sa seule jouissance n'exonère pas le propriétaire de s'acquitter d'une taxe forfaitaire de 19%, calculée sur un revenu locatif fictif correspondant à un pourcentage de la valeur cadastrale du bien immobilier (1,1% si la valeur a été réévaluée au cours des 10 dernières années ou 2% dans le cas contraire).

A cette taxe s'ajoutent les taxes municipales foncière et d'enlèvement des ordures ménagères ainsi que l'impôt sur la fortune dépendant du lieu de situation du bien et dont les règles et taux d'imposition peuvent varier significativement d'une région à l'autre<sup>1</sup>.

Au Luxembourg, le fait de disposer d'une résidence secondaire à l'étranger implique de reporter la valeur locative du bien, fixée forfaitairement à 2 500 € en principe, sur son formulaire d'impôt sur le revenu modèle 100.

## Au stade de la transmission

La transmission du bien immobilier - de son vivant, via une donation, ou lors de son décès - sera toujours soumise à la fiscalité espagnole.

Tout d'abord, la donation d'un bien immobilier espagnol devra obligatoirement être passée par-devant un notaire espagnol.

Elle donnera lieu à l'application de la fiscalité espagnole, sans application d'une quelconque convention fiscale de double-imposition, l'Espagne n'en ayant conclu aucune dans cette matière. C'est le donataire, résident espagnol ou non, qui sera redevable des droits, dont les taux<sup>2</sup> et abattements<sup>3</sup> varient en fonction de la communauté autonome de situation du bien.

Une différence essentielle avec le Luxembourg est que la donation du bien immobilier déclenche l'imposition de la plus-value immobilière dans

le chef du donateur.

Pour évaluer le coût d'une donation, il faut donc tenir compte du coût des droits de donation mais également de l'impôt de plus-value, composé d'une taxe de 19% et d'une imposition locale additionnelle, sans omettre l'imposition éventuelle du donataire dans son pays de résidence. Ainsi, la France imposera la donation, en permettant néanmoins au donataire résident français d'imputer les droits de donation espagnols sur les droits français.

La transmission par décès du bien immobilier espagnol, détenu par un résident luxembourgeois, sera également soumise aux seuls droits de succession espagnols, le Luxembourg prévoyant que les immeubles étrangers sortent de sa base imposable. A noter que la résidence fiscale de l'héritier a plus rarement un impact (convention fiscale avec la France par ex.) mais nécessite néanmoins d'être prise en compte pour préparer toute transmission.

Etant donné que chaque communauté autonome a fixé ses taux, réductions et abattements, il est difficile de donner une idée générale du montant des droits de succession qui serait dû. Le calcul des droits de succession espagnols est aussi d'autant plus complexe qu'il dépend de nombreux facteurs comme :

1. La valeur reçue par l'héritier,
2. Le lien de parenté entre le défunt et l'héritier,

3. L'âge de l'héritier,
4. Le niveau de fortune de l'héritier (avant succession).

A titre d'exemple, l'Andalousie prévoit depuis avril 2019 un abattement de 99% de l'impôt de succession en ligne directe. En Catalogne, les successions entre époux sont presque totalement exonérées alors que dans d'autres régions, elles peuvent être pleinement imposables. Le taux maximal est plafonné à 34% au niveau national.

Le démembrement de propriété en Espagne n'est pas non plus appréhendé de la même façon qu'au Luxembourg car la réunion de l'usufruit et de la nue-propriété, lors du décès de l'usufruitier, donne lieu à taxation (selon l'origine du démembrement).

Tenant compte du contexte actuel de mobilité géographique croissante des personnes et des biens, la Banque Degroof Petercam a établi son Hub International au Luxembourg tout en renforçant son ancrage local. Plus que jamais, il est en effet important d'être accompagné par des experts dans la réflexion et dans la mise en place de solutions sur-mesure. ■

### Références:

1. Par ex.: en région d'Aragon, l'exemption est limitée à 400.000 euros; à Madrid, l'impôt est nul.
2. Taux maximum de 34% sur base de la législation fiscale nationale espagnole.
3. Par ex.: à Madrid, la donation en ligne directe est exonérée à hauteur de 99% comme en Andalousie depuis avril 2019; à Valence, l'abattement est limité à 100.000 euros.



Et vous, comment  
IMAGINEZ-VOUS  
l'avenir ?

 Degroof  
Petercam

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

# Envie d'exception, pensez au Club Med

*Depuis sa création, le Club Med a toujours choisi avec soin les endroits les plus extraordinaires au monde pour implanter ses villages. Ils sont classés selon un système de tridents (3,4 ou 5 Ψ). Cette classification unique remplace les étoiles utilisées dans l'hôtellerie classique, 5 Ψ étant uniquement attribués aux établissements les plus luxueux.*

*Sandrine Stauner-Facques*

L'avantage du Club Med est sa formule tout compris unique, comprenant non seulement une restauration à la française ainsi que les boissons, mais aussi des activités sportives et ludiques, encadrées par des professionnels, pour les adultes, les enfants et les adolescents\*. Les adeptes de Spa seront aussi comblés par les infrastructures et la qualité des soins prodigués dans la plupart des villages.

## Cefalù, nouveau Resort 5 Ψ

Cet été, Voyages Flammang vous transporte en Sicile (en vol direct au départ de Luxembourg), une île magnifique et chargée d'histoire avec des lieux inoubliables à découvrir. Les amateurs d'art de vivre vont sans nul doute adorer. Le Resort niché sur un cap sauvage surplombe les eaux cristallines de la Méditerranée. C'est une destination de choix pour les épicuriens en quête d'une expérience authentique et raffinée.

Le légendaire Resort de Cefalù renaît pour être le premier Resort 5Ψ en Europe (le club a ouvert l'été passé et est donc flambant neuf). Sur un cap rocheux surplombant la baie du pittoresque village sicilien de Cefalù, goûtez à la Sicile authentique. Réveillez-vous dans votre Villetta privée au design minimaliste, se fondant dans le paysage minéral et la végétation luxuriante. Sortez dans les jardins luxuriants pour plonger dans les eaux translucides de la Méditerranée depuis le beach deck. Puis dégustez les plats raffinés de la région au Palazzo Gourmet Lounge avant de danser sous les étoiles. Ce Club très haut de gamme séduira les plus exigeants.

## Glissez sur les eaux siciliennes

Vivez une expérience unique: plongez dans les eaux bleu cobalt de la Méditerranée. Montez sur votre planche: que vous choisissiez le paddle ou le surf élec-



trique, vous aurez l'occasion, à chaque instant, de vous émerveiller devant les côtes rocheuses de la baie de Cefalù.

## Superbes pontons en bois

Le but est de se ressourcer en profitant de bains de soleil en connexion avec la nature et la mer depuis les pontons en bois taillés dans la roche le long du rivage. Entre baignade en mer, déjeuner au son des vagues, et pause rafraîchissante au bar, les pontons offrent une expérience singulière entre terre et mer.

## Panorama infini

Les piscines de ce magnifique Resort surplombent la baie de Cefalù. Que ce soit à la piscine principale au centre du Resort et de son animation, ou bien dans le cadre calme et isolé de la piscine naturelle Zen, profitez de vues imprenables sur l'horizon, le ciel et la mer.

## L'unique corner Club Med à Luxembourg

Le corner est une véritable agence Club Med au sein de Voyages Flammang, situé au Boulevard Royal à Luxembourg-ville. Le Club Med n'a en effet aucune agence directe dans le pays et Voyages Flammang en est le partenaire privilégié. La moitié de l'agence lui est consacré et se pare des couleurs du Club Med, avec une vitrine dédiée et du personnel hautement qualifié et formé sur l'intégralité des voyages et prestations proposés. Voyages Flammang édite deux fois par an une brochure spéciale et exclusive en partenariat avec le Club Med «by Voyages Flammang» dans laquelle on retrouve toutes les destinations possibles au départ de Luxembourg.



## Pour se restaurer

Trois établissements vous attendent:

*Le Riva Beach Restaurant*, quasi les pieds dans l'eau, avec des spécialités terre et mer au barbecue.

*La Rocca* qui offre une vue imprenable sur la baie et qui propose une cuisine italienne et internationale.

*Il Palazzo Gourmet Lounge* pour manger quand il vous plait tout au long de la journée ! Pour régaler les convives, la carte est signée par Andréa Berton, l'un des chefs étoilés les plus distingués de Milan.

## Que visiter à Cefalù ?

De nombreuses visites peuvent se faire en fonction de ce que l'on aime... La cathédrale est un monument phare de la ville, la *Bastion di capo Marchiafava* offre un superbe point de vue de Ce-

falù. La Rocca est une montagne qui culmine à 278m au-dessus de la ville: on accède au sommet par des escaliers. La végétation est magnifique, c'est à faire. Il y a de nombreuses églises et le parc naturel de Nebrodiv est spectaculaire. ■

**7 nuits à partir de 1629 €/pers.  
au départ de Luxembourg en vol direct sur Luxair vers Palerme**



## Le Club Med

Le Club Med a su se différencier en créant un concept à part, une identité qui lui est propre. Premier créateur de village vacances, le Club Med a aussi inventé le «all-inclusive». La promesse du Club Med est celui d'un lieu où toute la famille peut réellement profiter de ses vacances: les enfants sont pris en charge\* au sein de clubs où des animations dédiées leur sont proposées pendant que les parents profitent eux de toutes les installations sportives ou de loisirs de ces grands villages. Le bien-être se fait ressentir lorsque l'on séjourne au sein d'un Club Med où l'on passe des moments inoubliables.

\* variable selon les villages



# VOYAGES FLAMMANG

Plus d'informations dans nos agences de voyages

Tél.: 46 87 87 1 • [royal@flammang.lu](mailto:royal@flammang.lu)   • [flammang.lu](http://flammang.lu)



Club Med  



## Marlène Dietrich

*Jean-Paul Bled est un historien français, un des meilleurs spécialistes actuels de l'histoire de l'Allemagne et de l'Autriche-Hongrie et auteur de nombreux ouvrages et biographies. C'est avec son talent incontesté qu'il nous livre la biographie de Marlène Dietrich.*

Cet ouvrage retrace l'existence tumultueuse et passionnée d'une actrice de légende. Actrice, chanteuse, musicienne et muse de nombreux cinéastes, Marlène Dietrich incarne la femme fatale, sensuelle, sophistiquée et libre – une liberté dont témoignent ses multiples expériences artistiques comme ses nombreuses relations avec les hommes et les femmes qui ont traversé sa vie.

L'immense artiste se métamorphose en symbole politique. Née à Berlin,

farouche opposante au nazisme, elle devient citoyenne américaine en 1939 et soutient indéfectiblement les Alliés pendant la Seconde Guerre mondiale, donnant notamment près de soixante concerts en Europe pendant la campagne de libération. Son interprétation de «Lili Marleen», chanson culte du régime nazi, devient alors un symbole de la résistance à celui-ci.

Une biographie totale, nourrie d'archives inédites, qui éclaire la femme et ausculte le mythe. ■



## Quand maman plantait des brosses à dents

*Christelle Bardet a fait des études de communication, avant de suivre diverses trajectoires dans la presse magazine, puis dans le secteur médical. Elle gère aujourd'hui la communication d'une société productrice de spectacles.*



En 2002, la maman de l'auteur est diagnostiquée «atteinte de la maladie d'Alzheimer» à l'âge de 56 ans. L'auteur l'accompagne durant quatorze ans et raconte les premiers troubles, la vie à la maison, puis en institution. Elle livre des moments magnifiques, pleins d'amour, parfois drôles et poétiques. Un témoignage poignant et souvent irrésistible, pour aider à faire évoluer notre regard sur la maladie.

«À travers la fenêtre, je revois sa frêle silhouette de dos, se détachant sur le long balcon. Habillée d'un tablier, une spatule en bois dans une main, un pot d'eau dans l'autre, elle parlait parfois à ses brosses à dents, comme elle le faisait autrefois avec ses plantes grasses... Quatre balconnières, accrochées le long de la rambarde bleue de la terrasse, accueillait ses créations. Des

AVANTAGES  
**Semper**  
LUXEMBOURG

### GAGNEZ

- > des exemplaires du livre **Marlène Dietrich, La scandaleuse de Berlin, de Jean-Paul Bled.**
- > des exemplaires du livre **Quand maman plantait des brosses à dents, de Christelle Bardet.**

Merci aux Editions Perrin et Plon.

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

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

dizaines de brosses à dents, des bleues, des rouges, des souples, d'autres à poils durs, mais toutes dans le même sens, les poils vers le ciel, étaient réparties soigneusement dans le terreau humide de sa nouvelle logique.» ■



## Musique

### DAYSY

Quelque part entre Adèle et London Grammar, DAYSY est un duo composé d'une auteure compositrice interprète à la voix foudroyante, Daisy, et de Léo, auteur, multi-instrumentiste et réalisateur. Influencé par des artistes tels que Fink, Ben Howard, Asgeir, Lianne La Havas ou encore James Blake.

DAYSY nous apporte une pop-folk-électro poignante et chaleureuse grâce à son approche mélodique et acoustique et à la voix fascinante, puissante et voluptueuse de sa chanteuse.

Fort de plus de 500 dates en Europe, le groupe offre une expérience scénique et un répertoire riche, qui va leur permettre de devenir indéniablement la révélation française 2019. Promu par l'équipe de Vianney et le label de MC Solaar & Zaz, c'est un groupe à découvrir de toute urgence !

**Le vendredi 28 juin à 20h (ouverture des portes 19h). Accès exclusivement réservé aux personnes majeures. Où ? Au Casino 2000 de Mondorf-les-Bains. [www.casino2000.lu](http://www.casino2000.lu)**

## Gastronomie

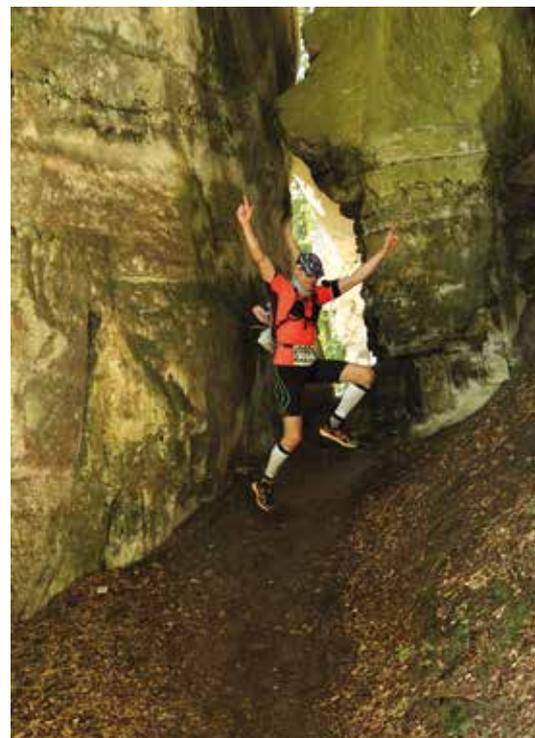
### Chalet Am Brill à Mondorf

Le restaurant *Am Brill* a une capacité de 45 couverts et surtout une terrasse de 60 couverts appréciable lors des beaux jours. La terrasse ombragée donne sur une des plus belles aires de jeux de Mondorf-les-Bains. Les parents peuvent manger en toute quiétude tandis que leurs gamins s'amuse non loin d'eux.

Le Chalet *Am Brill* propose une cuisine aux accents généreux. Le Chef, alsacien, Lionel Schweitzer met un point d'honneur à proposer une carte de saison avec un large choix de plats issus de la cuisine traditionnelle. Il aime surprendre avec quelques originalités, notamment le risotto de lentilles Beluga parsemé de copeaux de Parmesan (un pur délice).

Le Chalet *Am Brill* est vraiment conseillé pour les familles avec enfants. À partir de mi-juin, le Chalet *Am Brill* est ouvert tous les après-midi et les week-ends afin que les enfants puissent profiter de l'aire de jeux pendant que les parents boivent un verre.

**Brasserie Chalet am Brill  
Avenue Marie-Adélaïde  
L- 5635 Mondorf-les-Bains  
Tél: +352 23 66 65 45**



## Running

### 4<sup>ème</sup> édition du Leopard UTML Ultratrail du Müllerthal

Des traileurs du monde entier viennent courir sur les sentiers du Müllerthal, «La petite Suisse Luxembourgeoise». Les coureurs adorent se retrouver dans cette nature luxuriante et majestueuse avec des vues à couper le souffle. Rochers impressionnants, grottes, sentiers étroits et variés donnent l'impression de se plonger dans un autre monde, au coeur d'une nature intacte.

L'organisation UTML propose: Le kids-adventure run 400-800 m, le shorty-trail de 15 km, le trail de 39 km. Puis le long Trail de 75 km et l'Ultra Trail de 112 km. Avis aux courageux...

**Infos précises pour les départs: [www.utml.lu](http://www.utml.lu)**



*Pour vos patients*

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



**Nos offres francophones:**

**Massage pour bébés**

Dudelage: à partir de juin

**Kurse mit Babys und Kleinkindern:**

**Babymassage (1-6 Monate)**

In Itzig und Düdelingen: ab Juni

**Kurse in der Schwangerschaft:**

**Geburtsvorbereitung**

In Luxemburgisch/Deutsch, in Itzig: ab Juli

**Stillvorbereitung**

Itzig: am 25.06. Donnerstagabend

**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 für Eltern:**

**Body & Mind**

Itzig: am 18.06 und 09.07

**Workshop – Tragehilfen**

Grosbous: am 11.06  
Itzig: am 04.07

**Ernährung im Beikostalter**

Itzig: am 11.06



**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

**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)

**Lundi 22 juillet**

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

**Mardi 06 août**

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

**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



**Exposition de Chantal Maquet**

**Du 16 juin au 14 juillet**

Espace Artime, Hôpital Kirchberg,  
1<sup>er</sup> étage, aile nord au-dessus de l'accueil principal



**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

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

Dipropionate de béclométopone /  
fumarate de formotérol /  
glycopyrronium



**Trimbrow**®

## 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 :** Trimbrow 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 béclométopone (beclometasone 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 béclométopone (beclometasone 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 Trimbrow 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 Trimbrow 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 Trimbrow, 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 l'avaloir 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 Trimbrow 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 Trimbrow 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 béclométopone / 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 (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<sup>1</sup>. 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 1 un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbrow.** Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : **dipropionate de béclométopone :** 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 Palermo 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 Trimbrow. 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

JUIN 2019

**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)

**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)

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

Lieu: Salle R2B, CHL Centre, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

Thème: Case report

Orateur: Dr S. Binck

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

**Jeudi 27/06 de 8h45 à 16h**  
**JOURNÉE HYPNOSE 2019**

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

Thème: L'hypnose: une voix pour accompagner le patient

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

JUILLET 2019

**Lundi 01/07 à 19h**  
**CONFÉRENCES MÉDICALES HRS**

Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg

Thème: Migraines, nouvelles options thérapeutiques

Orateur: Dr S. Bolyn

Info: [www.hopitauxschuman.lu](http://www.hopitauxschuman.lu)

**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)

**Lundi 30/09 à 19h**  
**CONFÉRENCES MÉDICALES HRS**

Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg

Thème: Fitness mental et prévention du burn-out

Orateur: Dr J.M. Cloos

Info: [www.hopitauxschuman.lu](http://www.hopitauxschuman.lu)

OCTOBRE 2019

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

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

Thèmes: Endurance training and coaching in elite sports

Orateur: Dr D. Dörr

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

**Vendredi 3/10 au samedi 4/10**  
**EU-SAFETY 2019 CONFERENCE**

Lieu: The Neumünster Abbey Cultural Exchange Center

Organisé par la European Association for injury Prevention and Safety Promotion and the Luxembourg Institute of Health

Info: [www.sites.lih.lu](http://www.sites.lih.lu)

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

Lieu: Alvisse Parc Hôtel

Thème: Bienveillance : des paroles et des actes

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

## 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 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

## 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

NOVEMBRE 2019

DÉCEMBRE 2019

## Lundi 04/11 à 19h CONFÉRENCES MÉDICALES HRS

Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg

Thème: Möglichkeiten der nichtinvasiven Gefäßdiagnostik der peripheren Arteriosklerose

Orateurs: Dr A. Bender, Dr D. Manzoni, Dr D. Grotemeyer

Info: www.hopitauxschuman.lu

## 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

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

N°114 - JUIN 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 J.C. Lemaire, Samuel

### Production et impression

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

Semper Luxembourg est imprimé sur du papier certifié issu de la gestion responsable des forêts.

[www.dsb.lu](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

# diabète et cardiologie



PAR SAMUEL, OLIVIER & ANNA

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

UNE CHOSE EST CERTAINE,  
AU COURS DE CETTE ANNÉE,  
LES PATIENTS ATTEINTS DE CAD  
ET DE PAD ONT 2X PLUS DE RISQUE  
DE DÉCÉDER D'UN ÉVÉNEMENT  
CARDIO-VASCULAIRE  
QUE LES PATIENTS ATTEINTS  
UNIQUEMENT DE CAD.\*\*

## Quel est le risque ?

Parlez-en à votre patient!

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

\* PAD: Peripheral Artery Disease

\*\* Bonaca M.P., Gutierrez J.A., Creager M.A. et al. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). Circulation 2016;133:997-1005



# 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

