

N°121 - FÉVRIER 2020

Semper

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

LUXEMBOURG

LENTILLES DE CONTACT

Un dossier du
Dr J.C. Lalangue

MEETING
Réception
de nouvel an
des pharmaciens

REGULATORY
AMM mode d'emploi

RECHERCHE
Pleins feux sur la
5^e édition de la JRM

INTERVIEW DU MOIS



Dr Romain Nati
DIRECTEUR DU CHL

HISTOIRE DE LA MÉDECINE
Il y a 100 ans, la septicémie

FINANCES
Tout savoir sur les SCI



CITREX

Complément alimentaire à base d'extrait
de *Citrus limon L. Osbeck* (Bergamote), d'extrait
de *Citrus sinensis var Osbeck* (Orange sanguine),
de vitamines B6 et B12 et de chrome.

SAVE THE DATE



Rencontres Internationales Maladies Rares Luxembourg
Samedi 21 mars 2020 de 8h45 à 16h30
En partenariat avec Semper Luxembourg

Voir programme en page 6

Tresiba® 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Composition:** One pre-filled pen contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 100 units insulin degludec (rDNA). **Pharmaceutical form:** Solution for injection (FlexTouch®). Clear, colourless, neutral solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year. **Posology and method of administration:** POSOLOGY: This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day. The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir. In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. **Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen:** Tresiba is available in two strengths (in some countries). For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of the medicinal product. With Tresiba 100 units/mL a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. With Tresiba 200 units/mL (not available in Luxembourg) a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength. **Flexibility in dosing time:** On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. **Initiation:** **Patients with type 2 diabetes mellitus:** The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. **Patients with type 1 diabetes mellitus:** Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments. **Transfer from other insulin medicinal products:** Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. **Patients with type 2 diabetes mellitus:** For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments. A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when: transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin, transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL). **Patients with type 1 diabetes mellitus:** For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. **Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus:** When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. **SPECIAL POPULATIONS: Elderly (>65 years old):** Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Renal and hepatic impairment:** Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. **METHOD OF ADMINISTRATION:** Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as

it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. **Tresiba 100 units/mL solution for injection in a pre-filled pen:** Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 100 units/mL pre-filled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. **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. **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). **Common:** injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemorrhage, erythema, nodules, swelling, discolouration, pruritus, warmth and injection site mass. These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment). **Uncommon:** lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipoatrophy. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions), peripheral oedema. **Rare:** hypersensitivity, urticaria. With insulin preparations, allergic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening. With Tresiba, hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhoea, nausea, tiredness and itching) and urticaria were reported rarely. **Paediatric population:** Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties. Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population. **Other special populations:** Based on results from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. **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 Direction de la Santé - www.ms.public.lu/tr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/12/807/004 (5 pre-filled pen). **Date of revision of the text:** 11/2018. **Tresiba®, FlexTouch®, NovoFine® and NovoTwist®** are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark

TRESIBA®
insulin degludec [rDNA origin] injection

A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION¹

GET HbA_{1c} DOWN WITH CONTROL

Tresiba® once daily:

- Successful reduction in HbA_{1c}^{2,3}
- Significant 53% reduction of severe nocturnal hypoglycaemia vs insulin glargine U100⁴
- Flexible dosing time from day-to-day when needed^{5*}

For patients with T1DM and T2DM

8.5%

74%

70%

novo nordisk

Tresiba® 100 FlexTouch®
insulin degludec

LU19TSM00001 – January 2020

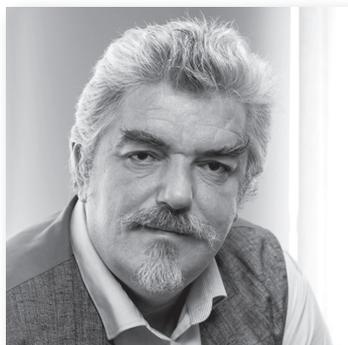
1. Tresiba® (summary of product characteristics). 2. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycaemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44. 3. Wysham C, Bhargava A et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycaemia in Patients With Type 2 Diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. *SWITCH 1 and SWITCH 2 are double-blind, randomized, crossover non-inferiority trials to evaluate hypo rates of insulin degludec vs insulin glargine U100 (n=501 and 721 respectively).* 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 insulin degludec vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events.*

T1DM: type 1 diabetes mellitus; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

* A minimum of 8 hours between injections should always be ensured

Edito

Coronavirus et brouhaha médiatique



Et si nous parlions du Coronavirus? Non pas du point de vue médical, car je n'ai aucune compétence particulière pour le faire, mais plutôt pour parler de l'importance des sources et de l'information. Sources fiables, bien sûr, et il est urgent de le faire car la paranoïa ambiante n'est pas sans rappeler les années Sida, lorsque les Haïtiens étaient pointés du doigt comme le sont les Chinois aujourd'hui. Entre l'oncle Gaston qui ne veut plus aller au restaurant chinois et les journalistes qui évoquent le péril jaune, Confucius aurait pu y perdre son latin.

Les médias médicaux ont établi un parallèle avec le SRAS, également dû à un coronavirus, qui commença à se répandre à partir de 2002 au départ du sud de la Chine, également. Une grande différence est qu'en 2003, nous étions aux débuts d'Internet et des réseaux sociaux. Facebook et Twitter n'étaient

pas nés. En 2020, l'information circule en temps réel, déformée par le masque (c'est le cas de le dire) de la course à l'audience.

Ainsi, lorsque l'OMS déclare une «urgence de santé publique de portée internationale», la twittosphère traduit par «tous aux abris, le péril jaune débarque». Or, cette déclaration constitue une mesure de reconnaissance des risques nationaux et régionaux éventuels et de la nécessité d'intensifier et de coordonner l'action pour les gérer. Cela signifie que tous les pays doivent être prêts à prendre des mesures pour endiguer l'épidémie, et à communiquer l'ensemble des données à l'OMS. Rien de plus, rien de moins, et chaque mot compte dans ces définitions.

On peut saluer à cet égard la qualité de l'information diffusée au Luxembourg par la Direction de la Santé, en la personne notamment de son directeur, le Dr Jean-Claude Schmit, pour éviter le tohuobu que l'on a connu dans d'autres pays. Car l'obscurantisme est à la raison ce que le terrorisme est à la liberté, et doit être combattu avec les mêmes armes: la connaissance et l'information. Ce n'est pas Confucius qui a formulé cette recommandation, mais il y aurait certainement souscrit.

Dr Eric Mertens

Premier réflexe: consulter les CDC européens

Le site des CDC permet de trouver des mises à jour sur le nouveau Coronavirus: www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china

On peut y lire les informations les plus récentes sur la pandémie, mais aussi les recommandations de santé publique mises à jour en continu.

Deuxième réflexe: informer le public en connaissance de cause

Le site www.sante.lu a répertorié l'ensemble des sources validées dans un dossier accessible directement depuis la page d'accueil: www.sante.public.lu

Colophon en page 38



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



Sommaire

6



SAVE THE DATE

Rencontres Internationales Maladies Rares Luxembourg

FLASH

Vitamine D et dépression hivernale

8



REGULATORY

AMM
Mode d'emploi

11



MEETING

Réception de
Nouvel An du SPL

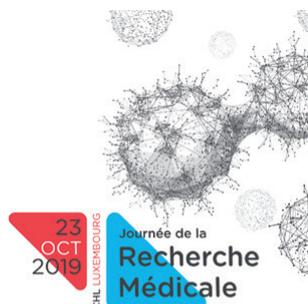
16



OPHTALMO

Dr Jean-Christian
Lalangué
Lentilles de contact:
une innovation
transparente...
magique !

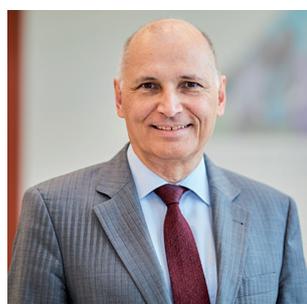
18



RECHERCHE

La Journée de la
Recherche Médicale

22



INTERVIEW DU MOIS

Dr Romain Nati
Directeur en
blouse blanche

26



HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Il y a cent ans:
la septicémie

30



FINANCES

Denis Colin
Les SCI:
pour vous aussi?

34 **CONCOURS**

35 **SORTIES**

36 **AGENDA**

38 **CARTOON**

 @SemperGDL

 @SemperGDL



Retrouvez sur www.mediquality.lu

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

Un seul terminal de paiement pour votre cabinet médical

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

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

worldline.com
six-payment-services.com

SAVE THE DATE

Rencontres Internationales Maladies Rares Luxembourg 2020 Pédiatrie Diagnostic et après...



«Entrée large et cheminement pointu»
vers la compréhension des maladies
rares et leur prise en charge

*Trop grand, trop petit... entre le normal
et le pathologique, quand faut-il s'in-
quiéter ? comment exploiter les pro-
grès de la génétique ? quelles avancées
pour les médicaments orphelins ?*

*Venez nombreux échanger sur les dé-
fis universels des maladies rares et les
possibilités qu'offre la médecine mo-
derne avec des spécialistes internatio-
naux et les acteurs clés sur le terrain.*

Comité d'organisation:

Mme Patricia Borde (LNS), Mme Gwennaëlle Crohin (ALAN), Dr Carine de Beaufort (CHL), Dr Jos Even (ALAN), Mme Shirley Feider (ALAN), Dr Michel Hoffmann (CHdN), Dr Marguerite Leches (CHL), Dr Fernand Pauly (CHL), Mme Francesca Poloni (Coordinatrice PNMR), Dr Patrick Tabouring (SSLMG, Président du Comité d'organisation), M. Daniel Theisen (ALAN), Dr Anne Vergison (Direction de la santé).

Comité scientifique:

Dr Carine de Beaufort (CHL), Dr Jos Even (ALAN, Président du Comité scientifique), Dr Michel Hoffmann (CHdN), Dr Marguerite Leches (CHL), Dr Fernand Pauly (CHL), Dr Patrick Tabouring (SSLMG), Dr Anne Vergison (Direction de la santé).

Samedi 21 mars 2020 de 8h45 à 16h30

Laboratoire National de Santé
1, rue Louis Rech • L-3555 Dudelange

Programme

08h15: Accueil des participants

08h45: Mot de bienvenue, Dr Jean-Claude Schmit, Directeur de la Santé (FR/LU)

09h00: L'amyotrophie spinale, le paradigme d'une maladie génétique rare en voie de disparition, Professeur Laurent Servais, MD, PhD, Université de Oxford, UK (FR)

09h35: Sans Diagnostic: développer les bons réflexes pour détecter une maladie rare, Dr Fernand Pauly, CHU de Strasbourg (FR)

10h10: Genetische Diagnostik seltener Erkrankungen – von der Forschung in die klinische Anwendung/Diagnostic génétique des maladies rares - de la recherche à l'application clinique, Dr Barbara Klink, LNS (DE)

10h45-11h15: Pause-café

11h15: Espoirs, limites et médicaments orphelins, Dr Michel Hoffmann, CHdN (FR)

11h50: Maladies Métaboliques Rares: road map with clinical and biochemical approach ?, Dr Emmanuel Scalais, CHL (FR)

12h30: Table ronde (orateurs et familles concernées), Modérateur : M. Olivier Catani (FR/LU)

13h15-14h15: Déjeuner-buffet

14h15-15h15: Ateliers pratiques

A. Kinésithérapie, activités physiques et sportives: indications et limites, Dr Marguerite Leches, CHL (FR)

B. Atelier Pharmacie: Le rôle de la pharmacie et des nouveaux médicaments, Prof Marc Doods, Université Catholique de Louvain, Belgique (FR)

C. "A hay stack may hide a needle" - Relecture en atelier de dossiers cliniques: quand envisager une maladie rare?, Dr Michel Hoffmann/ Dr Fernand Pauly/ Dr Carine de Beaufort (FR)

D. Atelier génétique: "Interprétation des résultats génétiques dans un contexte clinique/Interpretation genetischer Befunde im klinischen Kontext." Dr Guillaume Jouret (FR), Dr Barbara Klink (DE)

15h15: Synthèse et conclusions, Dr Patrick Tabouring, SSLMG et Dr Jos Even, ALAN (FR)

15h45-16h30: Networking

Partenaires Média:



Vitamine D et dépression hivernale

La dépression hivernale fait intervenir plusieurs mécanismes. Morosité, manque de lumière, bien sûr. Mais les nutritionnistes incriminent de plus en plus le manque de vitamine D, dont les taux sont déjà insuffisants chez huit personnes sur dix dans nos pays. Etudes à l'appui.

Ainsi, une étude portant sur plus de 12 000 sujets (hommes et femmes âgés de 20 à 90 ans) révèle que les personnes présentant des taux de vitamine D plus faibles font plus souvent état de symptômes de dépression que celles qui présentent des valeurs de vitamine D élevées. Les chercheurs ont identifié des récepteurs de vitamine D dans toutes les parties du corps, y compris dans le cerveau. La vitamine D semble jouer un rôle indirect dans la régulation de certaines hormones qui influencent le bien-être mental. Les personnes qui ont des antécédents de dépression sont particulièrement sensibles à des valeurs de vitamine D faibles. ⁽¹⁾

Des données nombreuses

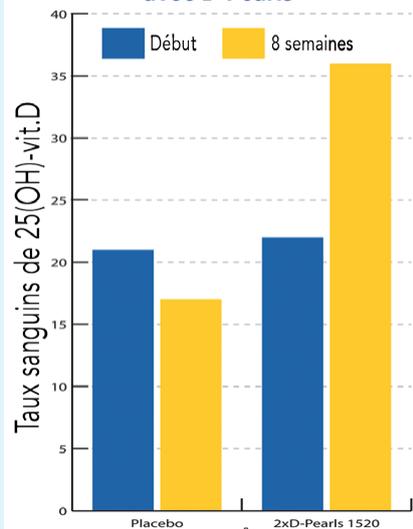
En 2013, une évaluation récapitulative de 13 études a montré que les personnes qui souffrent de dépression présentent généralement une carence en vitamine D. Au niveau du cerveau, on retrouve des récepteurs de vitamine D principalement dans les régions impliquées dans le développement de la neurasthénie et des dépressions. D'un point de vue biologique, il est donc concevable que l'administration d'une quantité adéquate de vitamine D puisse jouer un rôle thérapeutique dans les dépressions. ⁽²⁾

Biodisponibilité prouvée

Une étude norvégienne contre placebo ⁽³⁾ a documenté l'efficacité de la supplémentation pour corriger les valeurs de vitamine D. Pour cette étude c'est la préparation D-Pearls, de Pharma Nord, à base de vitamine D, qui a été choisie en raison de son in-

nocuité et de sa qualité élevée, bien documentées. Les valeurs de vitamine D3 dans le sang de toutes les personnes ont été mesurées au début de l'intervention, après 4 semaines et après 8 semaines. L'impact de la supplémentation par D-Pearls est illustré dans le graphique ci-contre.

Amélioration des taux de vitamine D avec D-Pearls



Les résultats significatifs de cette étude prouvent l'exceptionnelle biodisponibilité de la vitamine D3 contenue dans D-Pearls. D-Pearls aide efficacement à supprimer très rapidement les carences en vitamine D, d'une manière sûre, avec des doses quotidiennes physiologiques. ■

Références

1. Hoang T., DeFina L., Willis B. et al. Association between low serum 25-Hydroxyvitamin D and Depression in a large sample of healthy adults. *Mayo Clin Proc* 2011; 86:1050-1055
2. Anglin RES: Vitamin D deficiency and depression in adults. *Br.J.Psych.* 2013;202:100-07
3. Baumann et al. Effekt av vitamin D-tilskudd på 25(OH)D-status. Har vitamin D-tilskudd effekt p å muskelfunksjon hos god trente personer. Master assignment at the Department of Nutritional Science, Oslo University, July 2013

INTERVIEW DU MOIS



Dr Romain Nati

DIRECTEUR DU CHL.

Il l'a dit:

«Je reformerais la tarification à l'acte telle qu'elle est pratiquée actuellement. Je pense que nous gagnerions à une tarification davantage orientée résultats.»

...A LIRE EN PAGE 22

Votre partenaire en formation continue

AstraZeneca 



Une rubrique originale de Semper Luxembourg en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments

AMM Mode d'emploi

Cycle de vie du médicament

Dans le cadre des activités d'une autorité compétente, nous vous proposons cette fois une monographie résumant la place de la DPM (Division de la Pharmacie et des Médicaments) dans les différentes étapes de la vie du médicament.



Dans notre édition de novembre, nous proposons dans cette rubrique une monographie sur le cycle de vie du médicament. Dans ce cycle de vie, la 4^e étape est l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Mais de quoi parlons-nous exactement?

Dr Eric Mertens

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire commercialiser un médicament, il doit présenter un dossier de demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente concernée.

L'AMM est délivrée soit par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en cas de procédure centralisée (médicaments à usage humain et aussi à usage vétérinaire), soit par les autorités nationales compétentes en cas de procédure nationale ou de reconnaissance mutuelle. Aux États-Unis, par exemple, ces mêmes demandes sont formulées auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA). Pour chaque indication, on évaluera son efficacité thérapeutique mise en regard du médicament et de la maladie. Ceci est généralement désigné par «rapport bénéfice/risque».

Un retrait d'AMM peut être demandé en cas de découverte d'effets indésirables à long terme dans le cadre d'une pharmacovigilance qui entraîneraient une balance bénéfice-risque défavorable.

Les différents types d'AMM

La Procédure d'obtention de l'AMM peut s'effectuer selon plusieurs modalités:

- la procédure centralisée
- la procédure nationale
- la procédure par reconnaissance mutuelle
- la procédure décentralisée

La procédure est «centralisée» lorsque l'AMM est accordée par la Commission européenne après avis de

la Commission d'autorisation de mise sur le marché européenne (Agence européenne du médicament ou EMA). L'AMM est alors accordée à tous les états membres.

Cette procédure est obligatoire pour les produits innovants, tels que les anticancéreux.

La procédure est **nationale** lorsque l'AMM est octroyée par l'Agence du médicament d'un État, et n'est valable qu'à l'intérieur de cet État.

La «**procédure par reconnaissance mutuelle**» (PRM, ou MRP en anglais) consiste à demander à un ou plusieurs États une AMM après l'octroi d'une AMM initiale par l'un des états membres.

La «**procédure décentralisée**» est identique à la procédure de reconnaissance mutuelle hormis le fait qu'aucun des états choisis n'a délivré une AMM initiale. L'évaluation est alors d'emblée partagée entre les états.

Que comporte un dossier d'AMM?

Le médicament «candidat» à l'obtention d'une AMM est examiné à partir d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Aujourd'hui, ce dossier est rédigé dans un format standardisé commun à l'Europe, au Maroc, aux États-Unis et au Japon: le format CTD («*Common Technical Document*»).

Dans le format CTD, les informations sont organisées en cinq parties:

- module 1: informations administratives;
- module 2: «résumés» des modules 3, 4 et 5;
- module 3: documents sur les propriétés chimiques (et/ou biologiques) du médicament, sa fabrication et son contrôle;
- module 4: les informations non-cliniques (ou pré-cliniques), c'est-à-dire chez l'animal;
- module 5: les informations cliniques, c'est-à-dire chez l'être humain.

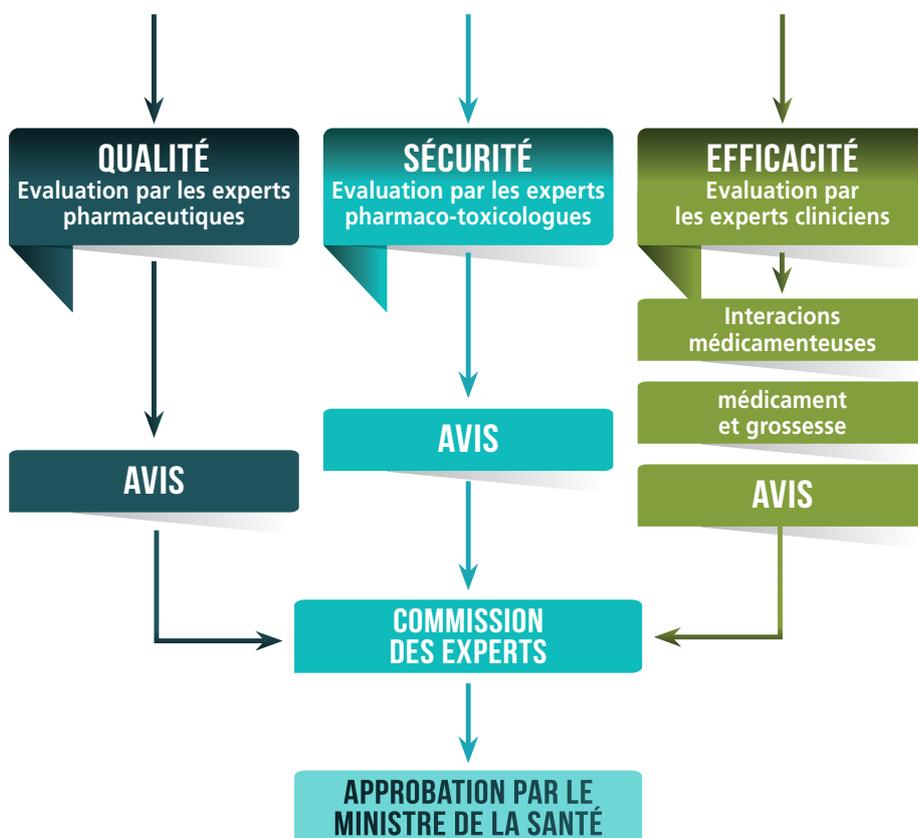
Pour une nouvelle molécule, ce dossier comporte des milliers de pages. Il décrit à la fois la fabrication de la substance active, la fabrication du produit fini ainsi que l'ensemble des études cliniques et non-cliniques nécessaires à l'évaluation de la balance bénéfico-risque.

Le dossier peut être abrégé pour les médicaments génériques, notamment par le fait que les études cliniques sont remplacées par des études de bio-équivalence. Pour les médicaments biosimilaires, en revanche, l'AMM est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques et non pas uniquement sur la base de la bioéquivalence. La démonstration de la similarité nécessite donc de nouveaux essais précliniques et cliniques.

Le CTD a été mis au point par l'Agence européenne du médicament EMA ainsi que par ses équivalents américain la FDA (*Food and Drug Administration*) et japonais (le ministère de la santé, du travail et du bien-être). Il est géré par l'ICH: *International Conference of Harmonization*, qui harmonise certaines parties de la réglementation des médicaments.

Aujourd'hui le format CTD est obligatoirement utilisé pour une nouvelle demande d'AMM dans un pays européen. Par ailleurs, ce dossier est maintenant géré de façon numérique, sous le format CTD.

PROCÉDURE NATIONALE AU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG DEMANDE D'AMM AUPRÈS DE LA DPM



Pour le Grand-Duché de Luxembourg, nous renvoyons au site de l'Association Pharmaceutique Luxembourgeoise www.apl-pharma.lu, qui référence les textes légaux en vigueur et met à disposition les formulaires de demande d'AMM.

Un État qui refuse de reconnaître les décisions d'un autre État doit motiver son refus, pour ne pas gêner la libre circulation des marchandises.

Ainsi, les procédures par reconnaissance mutuelle et décentralisée offrent aux firmes pharmaceutiques une alternative intéressante à la procédure centralisée.

Les dérogations et AMM «spéciales»

Outre ces procédures classiques, il existe des dérogations qui permettent une commercialisation plus rapide des médicaments:

- l'AMM conditionnelle

- l'AMM pour circonstances exceptionnelles
- l'AMM accélérée
- l'autorisation temporaire d'utilisation

L'AMM conditionnelle est une AMM de validité limitée à un an, qui peut être renouvelée sous condition qu'un rapport intermédiaire soit fourni par la firme pharmaceutique.

Elle n'est accordée que si le bénéfice est supérieur au risque, que le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits, et que les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète du médicament.

L'**AMM pour circonstances exceptionnelles** concerne une AMM octroyée de façon exceptionnelle, réévaluable chaque année, pour un médicament dont le dossier n'est pas complet.

L'**AMM accélérée** désigne une procédure d'évaluation accélérée (150 jours au lieu de 210 jours), réservée à des médicaments présentant un intérêt majeur pour la santé publique.

L'**autorisation temporaire d'utilisation**, enfin, ouvre la possibilité d'utiliser un médicament qui ne dispose pas d'une AMM afin de traiter des maladies graves ou rares qui ne disposent pas de traitement adéquat.

L'autorisation peut être accordée pour un patient particulier, ou pour un groupe de patients. La firme pharmaceutique doit justifier l'efficacité présumée du médicament dont l'évaluation est insuffisante, et s'engager à déposer une AMM dans un délai fixé.

Les modifications de l'AMM

Par ailleurs, une AMM n'est pas figée, mais peut faire l'objet de demandes de modifications, qui peuvent être d'importance mineure ou d'importance majeure.

Les modifications d'**importance mineure de type IA** sont par exemple des modifications administratives (nom du fabricant, du titulaire de l'AMM...), une mise à jour de certificat, un changement mineur d'une méthode de contrôle... Ces modifications ne nécessitent pas d'évaluation.

Les modifications d'**importance mineure de type IB** sont par exemple un changement de nom du médicament, un changement dans le pro-

céde de fabrication du principe actif, un nouveau fabricant... Ces modifications nécessitent une évaluation et des questions peuvent être posées au demandeur.

Les modifications d'**importance majeure de type II (analytiques ou cliniques)** sont celles qui ne peuvent pas être considérées comme modifications d'importance mineure ou comme extensions de gamme.

La demande de modification des termes de l'AMM doit alors comporter tous les renseignements utiles, les données justifiant la modification demandée, l'ensemble des documents modifiés suite à la demande et un *addendum* ou une mise à jour des rapports d'experts, synthèses, résumés tenant compte de la modification demandée. ■

Les AMM sont le «core business» de la DPM

Que représentent les AMM dans les activités de la DPM, la Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé?



La gestion des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments aussi bien humains que vétérinaires est au cœur des activités de la DPM.

En 2019, **302** nouvelles AMM pour des médicaments humains et **42** nouvelles AMM pour des médicaments vétérinaires ont été traitées. A côté de cela, la DPM a également traité **3193** variations de type I, **733** variations de type II, ainsi que **278** demandes de renouvellements d'AMM.

Ce sont des chiffres impressionnants compte tenu des ressources et des moyens actuels au sein de notre division. C'est pourquoi nous avons entrepris une série de mesures visant à mieux faire face à notre responsabilité de garantir la mise à disposition rapide de médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité.

Ces mesures comprennent notamment des recrutements de personnel avec des compétences spécifiques, le recours à des experts externes, la mise en place des procédures opératoires standards au sein d'un nouveau système de gestion de la qualité et la digitalisation de certaines démarches.

Dr Anna Chioti

*Médecin / Chef de Division - Division de la Pharmacie et des Médicaments
Chargée de la création de l'Agence du Médicament et des Produits de Santé*

Pharmaciens

Un discours décidé du Président Alain de Bourcy

Ce 15 janvier, le conseil d'administration du Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois (SPL) conviait ses membres et les différents acteurs du monde pharmaceutique à sa réception annuelle dans les bâtiments de la BGL BNP Paribas au Kirchberg. Nous y étions.

Une centaine d'invités avaient répondu présent à la 16^e édition de la réception de Nouvel An du SPL, un événement incontournable du monde pharmaceutique luxembourgeois. Outre les pharmaciens titulaires présents en nombre, le président du SPL, le pharmacien Alain de Bourcy a salué les représentants de la Chambre des Députés, de l'AMMD, du Collège médical, du Ministère de la Santé, de la Caisse Nationale de Santé et de l'industrie pharmaceutique.

Alain de Bourcy a également tenu à remercier les administrateurs et les membres du SPL pour le travail accompli et les efforts réalisés sur l'année écoulée.

Engagement et investissement pour la sécurité des patients

En effet, l'année 2019 a été chargée et témoin de la clôture de plusieurs dos-

siers phares pour SPL. Depuis février, tous les médicaments dispensés en officine doivent notamment être scannés avec un QR code unique, garantissant une sécurité supplémentaire contre la contrefaçon. Même si ceci a induit une surcharge de travail pour les pharmaciens, le dossier LMVO permet d'assurer la sécurité de la patientèle.

Trois ministres pour les gardes

Comme l'a souligné avec humour Alain de Bourcy, il aura aussi fallu trois ministres de la Santé pour que l'un des grands chantiers du SPL, l'indemnisation des gardes en pharmacie d'officine, puisse enfin se concrétiser. Une convention sera signée dans ce sens entre le Ministère de la Santé et le SPL au courant de l'année 2020, afin de pérenniser ce principe de rémunération des gardes des pharmaciens.



Blistérisation: toujours en chantier

Même si 2019 a connu de beaux succès pour le SPL, un sujet reste encore sur la table: la prise en charge de l'emballage sous blister par la Caisse Nationale de Santé.

Pour donner suite aux attentes des pharmaciens et des établissements de soins et sur la base de négociations avec la Ministre de la Santé de l'époque, Lydia Mutsch, un centre de blistérisation a été créé en 2018 et est opératoire depuis le 14 février 2019. Et comme prévu dans l'accord de coa-





lition, un règlement grand-ducal a été publié en mai, officialisant le procédé de la blistérisation.

Or pour le moment, l'Inspection générale de la sécurité sociale refuse de faire intégrer le remboursement de ce service dans les statuts de la CNS, en se basant sur des arguments douteux, estime le président du SPL.

Après maintes lettres recommandées, demandes d'entrevues et questions parlementaires, le Syndicat des Pharmaciens a enfin eu une réponse officielle du Ministre compétent, lorsque le sujet a été mis à l'ordre du jour de la quadripartite d'automne.

Procédure enclenchée, oui mais...

Quant au fait de considérer un règlement grand-ducal publié comme non valide, le Ministre Romain Schneider a finalement réagi et fait savoir que la procédure législative avait été enclenchée afin de voir le problème résolu à l'avenir. Certes, la procédure était lancée, mais par le Ministère de la Santé, qui venait d'élaborer une loi spécifique. Entretemps, hélas, la pérennité financière du centre de blistérisation s'est trouvée compromise et le projet de loi sera désormais seulement porté à la Chambre en cours de cette année. En corollaire, le SPL ne pourra donc pas

offrir ce service aux patients avec un remboursement CNS à la clé.

Affaire à suivre

Notons que le Comité du SPL continue sa lutte dans ce dossier et ne baissera pas les bras devant les arguments du Ministère de la Sécurité Sociale. Le Comité du SPL vient d'ailleurs de mandater son avocat afin de demander une clarification juridique auprès du Premier Ministre, en vue d'une possible médiation. ■

*Dr Eric Mertens,
en collaboration avec le Président
du Syndicat des Pharmaciens,
Alain de Bourcy.*





D-Pearls – La vitamine soleil

Vous prenez aussi de la vitamine D ?

8 personnes sur 10 en ont trop peu !

- Vitamine D3 naturelle, liposoluble dissoute dans une huile végétale
- Facile à avaler ou à mâcher
- 1 petite mini-perle ou 5 gouttes par jour



Disponible en pharmacie

D-Pearls
– La nouvelle référence
en vitamine D

BOÎTE GRATUITE ?

Participez à notre quizz: www.pharmanord.be/fr/quiz-d4
et tentez votre chance.



Pharma Nord
Innovant pour la santé
www.pharmanord.be



On peut toujours compter sur la nature



OU sur L52, un médicament homéopathique aux 10 substances actives utilisé pour lutter contre les symptômes de l'état grippal.

Fièvre, frissons, courbatures, maux de tête. L52 de Lehning est un médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des états grippaux.

Sans somnolence.

Disponible sans ordonnance en pharmacie.

FABRIQUÉ EN FRANCE



Lire attentivement la notice. Si les symptômes persistent, consultez votre médecin. Demandez conseil à votre pharmacien.

Laboratoires Lehning 3, rue du petit marais 57640 Sainte-Barbe.
VISA N°19/03/68789050/GP/001 - 2019-PI-153.

À partir de 2 ans



Contient de l'alcool



NOUVEAU

À partir de 30 mois



OU

Contient du lactose



LEHNING
LABORATOIRES

Lentilles de contact: une innovation transparente... magique !

Les lentilles de contact sont devenues d'un usage courant en 2020 par environ 2% de la population des pays occidentaux (variable selon les pays). Elles sont classées parmi les prothèses oculaires à usage externe reposant sur la cornée (membrane centrale antérieure de l'œil, elle est avasculaire, non colorée et transparente). De quand date cette innovation technologique ? Comment avoir réussi à faire tenir sur un œil un corps étranger intolérable et au pouvoir de forte nocivité ? Défi ou magie ? Et pourtant tous les jours très fréquemment votre propre image, chers lecteurs, est transmise à travers ces objets.

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

Tout d'abord, un bref historique.

- L'idée première en revient en 1508 à... Leonard de Vinci (le voilà !)
- Mise au point d'une lentille dure en verre en 1888 par Eugene Fick, ophtalmologue allemand.
- Invention en 1961 de la lentille souple hydrophile par Otto Wichterle, chimiste tchèque: l'hydrogel est un matériau hydrophile (45% d'eau en moyenne) de type «Nylon» très sophistiqué. Ce matériau, taillé selon les besoins optiques dans un premier temps, a nécessité une maturation technologique avant son adoption majoritaire définitive.
- Les lentilles de contact bénéficieront alors d'un usinage par injection sophistiquée dans des «moules».
- Invention du PolyMéthacrylate de Méthyle (Pexiglas) en 1980 (utilisé pendant des décennies pour les lentilles de contact rigides et les implants intraoculaires vu sa bonne tolérance).
- Mise au point de la lentille rigide perméable au gaz en 1990.
- Mise au point de la lentille souple à hydrogel-silicone en 1999.

De nos jours !

Cette évolution permet de réaliser:

- Des lentilles souples hydrophiles cornéennes à renouvellement fréquent (mensuel, bimensuel, quotidien) ou annuel dans certaines adaptations médicales. Outre leur rôle optique, certaines d'entre elles peuvent servir de lentillespansement ou de lentilles-réservoir voire de lentilles esthétiques en couleur (ces dernières sont à utiliser avec une extrême modération).

En développement actuellement: des lentilles souples hydrophiles connectées pour la surveillance de certaines constantes oculaires (glaucome,...) ou métaboliques générales (diabète,...).

- Des lentilles souples scléro-cornéennes à usage efficace pour la correction de certains kératocônes (déformation congénitale majeure

de la cornée qui s'affine beaucoup trop) permettant un appui péri-cornéen sur la sclère environnante (membrane «blanc de l'œil» moins sensible, non transparente et vascularisée).

- Des lentilles rigides perméables au gaz (10% des ports environ) dans des cas particuliers d'intolérances multifactorielles ou de contre-indication aux lentilles souples ou dans des configurations oculaires spécifiques (kératocône,...).

Quels sont les avantages et les contraintes de ces prothèses ?

On peut citer au niveau des avantages des lentilles de contact:

- un champ visuel large restauré,
- une meilleure vision, l'image n'étant

Les lentilles de contact sont devenues d'un usage courant en 2020 par environ 2% de la population des pays occidentaux.



Le film lacrymal est essentiel permettant une partie de l'oxygénation de l'œil, un rôle de tampon entre œil et lentille et une mobilité incontournable de la lentille de contact au clignement.

médiocre par rapport au confort du port actuel.

La géométrie de la taille des lentilles tournées à l'unité dans des laboratoires très spécialisés, leur épaisseur, leur rigidité, leur encrassement ainsi que la transmissibilité de l'oxygène désastreuse freinaient le temps de port à quelques heures au mieux.

• **Le respect de l'équilibre «œil, film lacrymal et lentilles de contact»:**

Toute déstabilisation de cet équilibre peut entraîner des conséquences graves pour la vision. L'œil n'est pas conçu pour le port de lentilles de contact; il exige une parfaite protection par la conjonctive (membrane de surface couvrant le globe oculaire à l'usage de glissement, de lubrification et de défense locale).

Les paupières ont de même une fonction prioritaire dans le clignement et la protection.

Le film lacrymal est essentiel permettant une partie de l'oxygénation de l'œil, un rôle de tampon entre œil et lentille et une mobilité incontournable de la lentille de contact au clignement.

La lentille de contact a été conçue pour être utilisée sur un œil en mode ambiant «Laboratoire», soit dans un contexte environnemental strict permettant un port inoffensif. ■

pas optiquement déformée autant que dans les verres correcteurs,

- un meilleur esthétisme,
- une amélioration des performances visuelles dans certains sports et activités, y compris professionnelles

Parmi les contraintes:

- une hygiène parfaite,
- un port raisonné strict, devant être rapidement limité dans certaines circonstances,
- une obligation d'entretien formelle pour toutes les lentilles non-quotidiennes,
- un coût supplémentaire.

Le «Défi» a été tenu !

L'évolution de la contactologie a été étroitement liée à l'avancée technologique des matériaux, avec trois obsessions: l'oxygénation de la cornée, le confort du port prolongé, le respect de l'équilibre du trio «œil, film lacrymal, lentille de contact».

• **L'oxygénation globale de la cornée:**

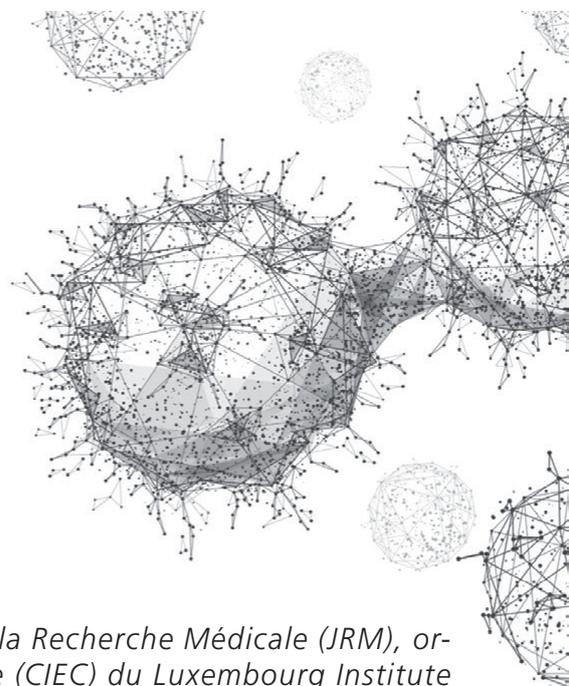
Véritable support tissulaire protéinique non vascularisé et transparent des lentilles de contact, cette membrane au polymorphisme structural et métabolique est par essence aussi fragile que sa sophistication. Son oxygénation se réalise principalement par imbibition atmosphérique.

On entendra par oxygénation globale de la cornée celle de toutes ses couches même les plus internes.

Le taux d'oxygénation global moyen sous lentilles de contact peut être réduit jusqu'à 30% selon les circonstances de port malgré la transmissibilité de l'oxygène par les matériaux les plus modernes.

• **Le confort du port prolongé:**

La tolérance des lentilles de contact déjà un peu évoluées (1970) était très



La Journée de la Recherche Médicale, édition 2019

Le 23 octobre dernier s'est tenue la 5^{ème} édition de la Journée de la Recherche Médicale (JRM), organisée par le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du Luxembourg Institute of Health (LIH) et le Centre Hospitalier du Luxembourg en collaboration avec le Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) de l'Université du Luxembourg. L'évènement a rassemblé plus de 180 élèves de divers Lycées du Luxembourg - notamment Atert Lycée Rédange, Athénée, Ecole Nationale pour Adultes, Ecole Privée Fieldgen, Lycée Aline Mayrisch, Lycée classique Diekirch, Lycée classique Echternach, Lycée Ermesinde Mersch, Lycée Hubert Clément Esch, Lycée Technique professions de Santé, Lycée français Vauban et Maacher Lycée - en leur donnant l'occasion de découvrir le monde de la recherche médicale.

par Lamia Skhiri sous la direction de Manon Gantenbein.

Qu'est-ce que la recherche clinique ? A quoi sert-elle ? Quelles en sont les différentes phases ? Comment réalise-t-on une étude clinique ?

Cette introduction a permis de répondre à toutes ces questions, en présentant la recherche clinique comme le domaine de la science médicale déterminant la sécurité et l'efficacité des médicaments, dispositifs, produits diagnostiques ainsi que les schémas thérapeutiques à usage humain. Cette introduction a permis aussi de montrer les diverses activités du CIEC et ses missions dans la recherche clinique au Luxembourg.

Promouvoir la recherche clinique au Luxembourg

Cette journée a combiné des ateliers interactifs et des mini-conférences qui ont permis aux jeunes de mieux comprendre les mécanismes de la recherche médicale et de rencontrer des médecins du CHL ainsi que des chercheurs du LIH et du LCSB. Par le biais de partenariats complémentaires



entre les cliniciens et les chercheurs, ils ont été informés des projets médicaux en cours dans les domaines de l'oncologie, de l'allergologie, de traumatologie, des troubles neurologiques, des maladies infectieuses et bien d'autres.

Des experts ont aussi répondu aux questions des étudiants, en expliquant le but de la recherche médicale, les avancées les plus importantes de la recherche en chirurgie orthopédique et les options actuelles pour le traitement du cancer et des maladies in-

fectieuses. Les jeunes ont également découvert comment les chercheurs et cliniciens contribuent à améliorer le diagnostic des maladies allergiques, ainsi que les impacts négatifs des polluants sur notre santé.

Des expériences «en live» animées par le surprenant Mr. Science du Fonds National de la Recherche (FNR) du Luxembourg, qui a présenté un show scientifique époustoufflant aux effets surprenants clôturé par un quiz amusant, ont aussi contribué au succès de la JRM.



Recherche en cardiologie: une approche ludique

A l'aide d'un matériel simple, l'équipe du CIEC et les chercheurs du LIH ont organisé des jeux pour les étudiants. Le jeu «Spy Blood markers» avait le but d'illustrer comment prédire les complications après une crise cardiaque. Les participants devaient donc se mettre dans la «blouse» des chercheurs et trouver les biomarqueurs correspondants. Dans le jeu «SOS problèmes de cœur», les jeunes scientifiques devaient trouver le meilleur «dispositif médical» afin de réparer le cœur en cas d'insuffisance valvulaire.

Patients et volontaires sains: acteurs à part entière de la recherche clinique

A travers l'exemple d'une étude sur les allergies alimentaires, les élèves ont découvert les grandes étapes du parcours d'un volontaire sain et d'un patient dans une étude clinique: l'information, le consentement, la visite de sélection et la journée de test.

La maladie de Parkinson

L'équipe multidisciplinaire du *National Centre of Excellence in Research on Parkinson's disease* (NCER-PD) a présenté les différentes spécialités re-

quises pour étudier toutes les facettes de la maladie de Parkinson ainsi que les différentes professions qui s'articulent autour du patient. Un neurologue, une infirmière de recherche clinique et une neuropsychologue ont présenté leur métier et raconté leurs expériences.

Cancérologie et immunothérapie: «SPRING»

Pendant la JRM, le projet «SPRING» a été présenté aux élèves. Il s'agit du 1^{er} essai clinique international de phase I au Luxembourg évaluant les bénéfices de l'association de trois médicaments chez des patients atteints d'un cancer du poumon. Le CIEC et le CHL participent depuis plusieurs mois à cette étude clinique menée sous l'égide de l'oncologue Dr Guy Berchem, à l'avant-garde de la lutte contre le cancer.

Recherche translationnelle sur l'allergie au Luxembourg

Les élèves ont également eu la possibilité d'en apprendre plus sur les allergies et sur la recherche qui est menée au Luxembourg sur ce domaine. L'allergie est connue comme l'une des maladies chroniques les plus courantes en Europe. Depuis quelques décennies, l'allergie alimentaire est

devenue un problème de santé publique mondial qui touche jusqu'à 8% des enfants et 4% des adultes. Les études sur les allergies menées au Luxembourg, par le biais de partenariats complémentaires entre les cliniciens du CHL et les chercheurs du LIH, illustrent le succès des axes de recherche translationnelle qui permettent de mieux connaître la maladie. Lors d'une réaction allergique, le système immunitaire humain réagit de manière excessive à des sources généralement inoffensives telles que les aliments. La réponse immunitaire allergique est dirigée contre des molécules appelées allergènes. La connaissance des allergènes alimentaires est essentielle pour l'élaboration de nouvelles stratégies visant à aider les patients et pour améliorer le diagnostic des maladies allergiques.

Hypercholestérolémie: un player important dans les maladies cardiovasculaires précoces

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès au Luxembourg. Quels sont les facteurs de risque pour l'athérosclérose? Qu'est-ce qu'une hypercholestérolémie familiale? Et comment un dépistage à partir de cheveux pourrait-il sauver des vies? Ces questions ont également été abordées lors de la journée.

L'environnement et maladie de Parkinson

Les études épidémiologiques ont montré que l'exposition aux pesticides peut contribuer au développement de la maladie de Parkinson. Partant de ce constat, les chercheurs de l'Université, du CHL et du LIH se sont demandés si l'utilisation de pesticides agricoles, dans certaines régions de Luxembourg, pourrait avoir une influence sur la plus forte prévalence de la maladie dans ces régions. Comment répondre à cette hypothèse ? En analysant les cheveux ! Il est en effet prouvé qu'une analyse détaillée des cheveux humains permet d'identifier et de surveiller des biomarqueurs de la présence de pesticides dans l'environnement. En s'appuyant sur le travail du groupe de Brice Appenzeller du LIH, qui a identifié 140 produits chimiques traçables dans les cheveux des résidents du Luxembourg, les chercheurs et médecins du LIH, du CHL et de l'Université vont essayer de mieux comprendre et définir l'influence des facteurs locaux environnementaux dans le développement et l'évolution de la maladie de Parkinson.

Chirurgie Orthopédique/ Traumatologie

Le Pr Gerich du service de traumatologie au CHL et les infirmiers du CIEC participent à la réalisation du projet clinique «NVD 003», une étude cli-



«Nous avons été ravis du niveau d'intérêt et de participation démontré par les étudiants et espérons avoir contribué à inspirer et motiver la future génération de jeunes scientifiques luxembourgeois» *Dr Gantenbein*

nique internationale de phase I évaluant la sécurité et l'efficacité d'un implant 3D pour reconstruction osseuse, créé à partir des cellules graisseuses du patient et implanté pour la première fois chez l'homme pour réparer des fractures des membres inférieurs qui ne guérissent pas. Cette présentation a suscité un grand intérêt chez les jeunes élèves.

La recherche en maladies infectieuses – l'exemple du VIH

Si certaines maladies infectieuses comme le rhume et l'angine sont bénignes, d'autres, comme la tuberculose, le sida ou les hépatites sont beaucoup plus graves et il n'existe pas toujours de traitements définitifs. Les médecins du service national de maladies infectieuses du CHL et les chercheurs du LIH se sont impliqués depuis de nombreuses années dans des

projets de longue haleine sur le virus du sida (VIH) et les hépatites, afin de mieux comprendre la maladie et aider à développer de nouveaux médicaments ou vaccins. L'actualité et la pertinence de ces recherches ont fasciné les jeunes élèves.

«Il y a eu à nouveau un engagement remarquable des scientifiques des trois départements de recherche du LIH qui ont participé à l'événement en tant que conférenciers et animateurs d'ateliers. Parmi ceux-ci figuraient nos attachés de recherche clinique et nos infirmières de recherche, qui ont présenté leurs professions», déclare Manon Gantenbein, PhD, Responsable du CIEC. «Nous avons été ravis du niveau d'intérêt et de participation démontré par les étudiants et espérons avoir contribué à inspirer et motiver la future génération de jeunes scientifiques luxembourgeois», conclut Mme Gantenbein. ■



LIPERCOSYL[®]

atorvastatine / perindopril arginine

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERSYL[®]

perindopril arginine

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide



INTERVIEW DU MOIS

Romain Nati, directeur en blouse blanche

En ce début d'année, nous nous sommes entretenus avec le Dr Romain Nati, pneumologue et, *last but not least*, directeur du CHL. Echanges à bâtons rompus entre une vraie passion de la gouvernance, et une certaine idée de la médecine.



Une visite au CHL, c'est bon pour la santé: c'est à bonne distance que nous avons dû nous garer pour notre rencontre avec le Dr Romain Nati, laissant une file patiente de véhicules entrer au compte-gouttes dans les deux parkings du CHL à l'affichage «complet». Le fait n'est pas exceptionnel, témoignant de l'ampleur que prend l'établissement depuis quelques années, avec une croissance du personnel et de l'activité de plus de 2% par an depuis plusieurs années, sans pour autant qu'il n'y ait eu augmentation du nombre de lits.

«Et pourtant nous ne faisons pas de publicité», plaisante Romain Nati, dont l'hôpital innova toutefois dans le domaine de la transparence par la publication d'un rapport annuel d'excellente facture. Un exemple rapidement suivi, au bénéfice de tous, et qui pourrait servir de modèle dans quelques centres dans les pays voisins.

C'est clairement un directeur d'hôpital heureux que nous rencontrons. «Notre présence Facebook fait de nous la 3e entreprise du pays et nous constatons avec plaisir aussi que nos activités ou nos conférences sont très régulièrement relayées par *Semper Luxembourg*, ce qui pour moi est un indicateur positif», glisse amicalement le Dr Nati.

Plafond

On le voit, l'hôpital tourne à plein régime. Atteindrions-nous un plafond?

Dr Nati: «Nous arrivons doucement à un plafond, avec un taux d'occupation moyen supérieur à 85% - la nuit, et

donc 93% de jour. Ce qui ne laisse pas beaucoup de marge de manoeuvre, d'autant que ces 85% sont une moyenne, alors qu'en réalité les taux d'occupation sont variables selon les bâtiments. Ainsi, en pédiatrie l'activité est extrêmement fluctuante, faible en été, mais pouvant quasiment doubler pendant les pics hivernaux de bronchioles. Pour toutes ces raisons, nous espérons en 2020 stabiliser les chiffres de 2019, sans quoi nous serons confrontés à des situations trop tendues, même en favorisant le virage ambulatoire.»
«On assiste à un changement de paradigme quant aux besoins en termes d'offre médicale. En 2012-2013 on

Enseignement et recherche

Ces deux missions sont fort présentes dans le rapport annuel du CHL et s'invitent d'emblée dans la discussion...

Dr Nati: «Les études cliniques, la recherche bio-médicale, l'accueil de futurs confrères dont des activités où nous nous sommes engagés depuis de nombreuses années. Et sur le site laissé vacant par IBBL (ce qui nous ramène au parking, nldr) c'est aussi un bâtiment dédié en partie à la recherche, notamment translationnelle, qui voit le jour, en synergie entre le CHL et le LIH. Mais là aussi, si nous voulons que la recherche bio-médicale connaisse un essor au Grand-Duché, elle ne peut pas être concentrée sur le seul CHL, et nous souhaitons que notre engagement serve d'exemple.»

disait, partout en Europe, que le nombre de lits était trop élevé. En 2016 encore, le Ministère préconisait une réduction de 20 lits par centre hospitalier, s'appuyant notamment sur une diminution souhaitable des durées de séjour. Mais parallèlement, on observe un accroissement de la population, avec aussi un nombre croissant de jeunes actifs qui décident de s'installer au Luxembourg et donc de s'y soigner. Et la fréquentation de la Maternité et de la Pédiatrie en sont pour nous un remarquable indicateur.»

Recrutement

Corollaire, le recrutement lui aussi est une préoccupation quotidienne pour le directeur d'un hôpital tel que le CHL. «C'est vrai non seulement pour les médecins, mais aussi pour tous les autres soignants, avec des situations tendues par exemple le personnel infirmier en anesthésiologie, ou encore en imagerie. Mais restons positifs: si quand nous ouvrons un poste, nous avons trois bons candidats contre six autrefois, nous sommes bien mieux lotis que nos voisins, où souvent les places restent longtemps vacantes. Partout, le recrutement d'un pédiatre, surtout urgentiste, est une gageure, mais je préfère être directeur au CHL que dans certains centres à quelques dizaines de kilomètres de nos frontières», ajoute Romain Nati.

Activité clinique

On peut se demander si le directeur du CHL trouve le temps de conserver une activité clinique, mais tel est le cas, et le jour de notre rencontre, Romain Nati revenait par exemple d'un tour de salle. «Je conserve une consultation de deux demi-journées par semaine depuis que je suis en poste comme directeur. C'est un défi sur le plan de l'organisation, mais mon prédécesseur procédait également de la sorte. Et le fait est qu'il me paraît important de conserver un contact étroit avec la clinique. Cela me permet de côtoyer les confrères d'égal à égal, sans rester enfermé dans une tour d'ivoire. Cela permet aussi de voir de près l'évolution des rôles respectifs de chaque soignant au sein de l'hôpital.»

«Enfin, il y a des raisons pragmatiques, comme directeur, à maintenir une pratique médicale. Primo, j'utilise aussi les systèmes informatiques des cliniciens, et je peux donc en parler en connaissance de cause. Secundo, pour ne pas se retrouver totalement déconnecté si un jour, pour une raison ou l'autre, je n'occupais plus une fonction de direction. Et tertio, parce que j'aime le métier, et que je me fais plaisir au travers des contacts avec les patients.»



Spécificité luxembourgeoise salubre

S'il y a de bonnes raisons pour qu'un directeur d'hôpital maintienne une pratique, il y a aussi de bonnes raisons pour qu'un directeur d'hôpital soit un médecin. Et cette obligation - le fait n'est pas connu de tous - est force de loi au Grand-Duché de Luxembourg depuis 2018 pour les quatre centres hospitaliers luxembourgeois, nous rappelle Romain Nati.

«Lorsque je rencontre mes collègues français, je suis l'oiseau rare, l'intrus, en tant que médecin directeur d'hôpital. Dans d'autres pays, les directeurs d'hôpitaux sont des économistes, qui ne connaissent la médecine que de très loin. Il va de soi que nous devons être assistés d'un directeur financier fort, mais cela me paraît une excellente chose, sur le plan stratégique, que le directeur d'un hôpital ait une vraie fibre médicale.»

«Je suis également convaincu qu'un directeur médecin est mieux perçu par le personnel médical de l'hôpital, et que cela facilite les négociations avec le conseil médical. Les échanges ne sont pas les mêmes entre confrères qu'avec un administrateur.»

Les grands chantiers du CHL

Le CHL a connu quelques révolutions au cours des dernières années. On peut penser au changement de gouvernance, avec un fonctionnement en binômes entre médecins et soignants, avec aussi un passage de quatorze départements à huit pôles.

Et, enfin, avec l'accréditation JCI. Romain Nati: «Nous sommes extrêmement fiers d'être le premier établissement

INTERVIEW DU MOIS

à avoir décroché l'accréditation JCI au Grand-Duché. En effet, il s'agit certes d'un long processus, mais cela change la façon d'appréhender et d'organiser l'hôpital, car cette accréditation va bien au-delà des seules bonnes pratiques.»
«Mais nous sommes tout disposés à partager notre expérience avec les autres établissements. Comme établissement public, nous avons d'ailleurs pour mission de promouvoir la santé au Luxembourg.»

Sinon, le grand projet à venir est évidemment le nouveau bâtiment, que le CHL espère pour l'horizon 2026. Il s'agit d'un investissement de plus de cinq cent millions d'euros, un bâtiment de sept étages. Mais aussi un projet qui implique des changements d'affectation pour plusieurs bâtiments existants. Quand on y pense, 2026, c'est demain. Et parallèlement, les réflexions commencent à émerger concernant la Kannerklinik, qui devra également s'adapter architecturalement à l'augmentation de la population. «Mais là... nous n'en sommes qu'aux études de faisabilité», précise le directeur le regard passionné.

Sur le plan de la numérisation, le CHL travaille aussi, en partenariat avec le CHEM, à une réforme informatique commune, concertée. Le projet Dopamin ne met pas en place une fusion, mais un projet commun sur la manière de gérer les données et les processus, tout en conservant dans chaque institution un dossier patient séparé. Cette collaboration qui rapproche ces deux grands hôpitaux est aussi un investissement dans le futur de la numérisation médicale, et sera également au bénéfice des autres hôpitaux qui souhaiteraient adhérer au même système.

En intégration avec le DSP? «Le DSP n'est pas conçu comme le dossier du patient, mais bien comme un dossier de soins partagé (d'où son nom), auquel chaque soignant



intégrera ce qu'il juge pertinent d'intégrer pour une meilleure prise en charge du patient. Le fait que Dopamin et DSP émanent du même fournisseur facilite évidemment les échanges. Mais nous sommes encore loin d'avoir défini et validé toutes les fonctionnalités du DSP», note le Dr Nati.

Mission d'hôpital universitaire?

Le CHL devrait-il par essence, par nature, être l'hôpital de référence pour ce qui aurait pu être la Medical School luxembourgeoise ou, puisque le projet a évolué différemment, la faculté de médecine?

Dr Nati: «Aucun hôpital au Grand-Duché n'est à lui seul de taille suffisante pour accueillir tous les étudiants d'une faculté de médecine. Là aussi, comme pour la recherche, nous aurons besoin de la collaboration de toutes les institutions et de tous les acteurs de la santé, en collaboration avec les pays voisins. Et pour les disciplines où nous sommes déjà en pointe, comme en neurologie ou en oncologie, la faculté permettra aussi d'attirer de nouveaux chercheurs, car enseignement et recherche sont liés dans le monde académique.»

Mais ceci est tout un débat, et nous y reviendrons dans une prochaine édition... ■

Dr Eric Mertens,
d'après un entretien avec le Dr Romain Nati
Directeur du Centre Hospitalier de Luxembourg

La question classique en guise de conclusion...

... si vous aviez une baguette magique, quels vœux exauceriez-vous?

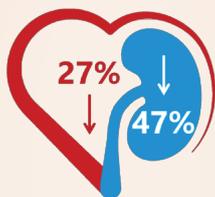
«Premièrement, je reformerais la tarification à l'acte telle qu'elle est pratiquée actuellement. Je pense que nous gagnerions à une tarification davantage orientée résultats, et qui tiendrait compte de l'organisation réelle d'un hôpital et de la continuité des soins prodigués.»

«Deuxièmement, j'appellerais à une plus grande flexibilité dans la planification hospitalière, qui pourrait parfois être plus réactive aux changements sociétaux. A titre d'exemple: l'IRM que nous venons d'installer a été demandée en 2012.»

«Troisièmement, enfin, j'aimerais que l'accessibilité aux soins dont nous bénéficions au Luxembourg reste garantie pour tous. A l'heure actuelle notre population en effet bénéficie d'un remarquable accès aux meilleurs traitements. Nous devons espérer qu'il en soit durablement ainsi, car la médecine personnalisée et l'innovation ont un coût. Nos citoyens doivent être conscients de cette chance que nous avons.»

PROTÉGEZ LE FUTUR de votre patient diabétique de type 2

Forxiga®	P.P.	Remb.
10 mg 28 cpr.	44,82 €	100%
10 mg 98 cpr.	138,10 €	100%



Les effets **CardioRénals**
dans DECLARE¹

D'après les données issues de DECLARE¹, **Forxiga®** a démontré dans la plus large² population de patients atteints de DT2 avec ou sans maladie CV avérée, une diminution du risque :

- d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (-27%)³.
- de progression de la néphropathie (-47%)⁴.

INFORMATIONS ESSENTIELLES : 1. **DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. 4. **DONNEES CLINIQUES:** 4.1. **Indications thérapeutiques:** Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique - en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance - en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2. Voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que les événements cardiovasculaires et les populations étudiées. 4.2. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: Diabète de type 2 La dose recommandée est 10 mg par jour. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiantes, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Forxiga ne doit pas être initié chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment < 45 mL/min (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). 4.3. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP. 4.4. **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: Diabète de type 2 Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine. L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée prospective de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées versus placebo avec 2 360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance en post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent 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). Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo et de l'expérience post-commercialisation: Classe de systèmes d'organes - Très fréquent - Fréquent* - Peu fréquent** - Rare - Très rare. Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent*: Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées***. Infection des voies urinaires***. Infection fongique***. Très rare: Fasciite nécrotique du périmé (gangrène de Fournier)***. Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypoglycémie (quand utilisée avec SU ou insuline)***. Peu fréquent**: Déplétion volémique***. Soli***. Rare: Acidocétose diabétique***. Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux: Fréquent*: Sensations vertigineuses. Classe de systèmes d'organes: Affections gastro-intestinales: Peu fréquent**: Constipation***. Sécheresse buccale***. Classe de systèmes d'organes: Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent*: Rashy. Très rare: Angio-œdème. Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent**: Prurit vulvaire***. Prurit génital***. Classe de systèmes d'organes: Investigations: Fréquent*: Augmentation de l'hématocrite***. Diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial***, Dyslipidémie*. Peu fréquent*: Élévation de la créatinémie pendant le traitement initial***. Élévation de l'urémie***. Perte de poids***. Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours: Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations: La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés préférentiels: infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, accès vulvaire. L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés préférentiels suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. La polyurie regroupe les termes préférés suivants: polyakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30 pour la dapagliflozine 10 mg versus 0,33 pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite > 55 % ont été rapportées chez 1,3 % de sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le placebo. La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5 % versus 0,0 %; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 %; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 %; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %. Voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP. L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash incluant les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les études cliniques: rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les études cliniques contrôlées versus placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4 %) respectivement. * Rapportée dans le cadre de l'étude des effets cardiovasculaires conduite chez des patients atteints de diabète de type 2. La fréquence est basée sur le taux annuel. ** Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables: Etudes cliniques dans le diabète de type 2 Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées: Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement) et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements indésirables graves de type infections génitales étaient faibles et équilibrés: 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Fasciite nécrotique du périmé (gangrène de Fournier): Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Dans l'étude des effets cardiovasculaires avec la dapagliflozine conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type 2 et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo. Hypoglycémie: La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémiantes et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Dans une étude en association au gliméridol, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et gliméridol (6,0 % et 7,9 % respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le gliméridol (2,1 % et 2,1 % respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8 % des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie majeure n'a été observée avec le traitement par dapagliflozine par rapport au placebo. Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 30 (0,7 %) patients traités par dapagliflozine et chez 83 (1,0 %) patients traités par placebo. Déplétion volémique: Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volémique étaient équilibrés entre les groupes de traitement: 213 (2,5 %) et 207 (2,4 %) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9 %) et 70 (0,8 %) des patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation d'IEC/ARA-II. Les patients présentant un DfGe < 60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo. Acidocétose diabétique: Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ADC ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ADC dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ADC étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Infections des voies urinaires: Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 %; voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 109 (1,3 %) événements, respectivement. Augmentation de la créatinine: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex.: diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DfGe ≥ 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DfGe ≥ 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (18,5 % dapagliflozine 10 mg versus 9,3 % placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble renal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), le DfGe a diminué avec le temps dans les deux groupes de traitement. À 1 an, le DfGe moyen était légèrement plus faible, et à 4 ans, le DfGe moyen était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. Déclaration des effets indésirables suspects: La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles; Madou, Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversereactions@fagg-afmps.be. Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biochimie (BBB), CHR de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, SA 5111 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX; Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87; Fax: (+33) 3 83 65 61 33; E-mail: crp@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg; Tél.: (+352) 2479 5615; E-mail: pharmacovigilance@ms.ats.lu; Lien pour le formulaire: http://www.sante.public.lu/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Suède. 6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: EU/112/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/112/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/112/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/112/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/112/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 11/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

1. Vivivott et al 2018 N Engl J Med. doi: 10.1056/NEJMoa1812389 - 2. DECLARE inclut 17160 patients atteint de DT2 dont 59,4% en prévention primaire et 40,6% en prévention secondaire. - 3. Foniga n'est pas indiqué pour une réduction de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. La partie HIC du critère composite primaire était un critère exploratif et nominalement significatif de DECLARE. - 4. Foniga n'est pas indiqué pour une réduction de la progression de néphropathie. Le critère composite rénal était nominalement significatif, préspecifié et exploratif dans DECLARE. (progression de la néphropathie: diminution persistante de l'eGFR, insuffisance rénale et mort rénale). © CNS Lu - Liste positive. NS ID LU-0138-Revision date 09/2019-LB. Local code 957.



FOR TODAY.
FOR TOMORROW.



Il y a cent ans: la septicémie



La septicémie comme telle n'est bien sûr pas une maladie des temps modernes. Toutankhamon serait mort d'une septicémie consécutive à une infection osseuse sur une fracture ouverte du genou vers 1323 av. Chr.; Alexandre le Grand (356-323 av. Chr.) serait mort d'une septicémie provoquée par une nécrose pancréatique aiguë; le peintre Caravage (1571-1610) semble être mort d'une septicémie au staphylocoque doré. L'analyse génétique de sa pulpe dentaire laisse apparaître le génome de ce germe. Plus récemment, Alexandre 1^{er} de Grèce (1893-1920) fut mordu par un singe domestique alors qu'il voulait défendre son chien attaqué par un autre singe: la morsure évolua en septicémie mortelle. Le compositeur autrichien Alban Berg (1885-1935) fut piqué par une guêpe, la piqûre tournant en septicémie.

Dr Henri Kugener

Le terme français de «sepsis» fut introduit dans le dictionnaire médical français en 1834, il est synonyme de putréfaction. Le terme de «septicémie» quant à lui, ne fut introduit qu'en 1847, par Pierre Adolphe Piorry (1794-1879) dans son livre *Traité de médecine pratique et de pathologie iatrique*, au tome 2, p.13. Nous ignorons tout sur la terminologie luxembourgeoise ancienne en la matière. Seul terme connu du *Wörterbuch der luxemburgischen Mundart* de 1906: la «Blutvergeftong» – l'intoxication du sang – terme analogue à la «toxémie» des Français et à la «Blutvergiftung» des Allemands! J'ai trouvé ce terme allemand de "Blutvergiftung" dans un article médical de 1835:

„Der Verfasser ist geneigt, bey der Cholera eine primäre Blutvergiftung anzunehmen, er glaubt, daß dann das Gehirn und Nervensystem in Folge einer solchen Blutvergiftung krankhaft ergriffen werden" (*Medizinisch chirurgische Zeitung*, 11 novembre 1833).

Le terme allemand de «sepsis» apparaît dans un article sur le typhus abdominal:

„Die gallige Form des Typhus hat große Tendenz zur Sepsis" (*Litterarische Annalen der gesammten Heilkunde. In Verbindung mit mehreren Gelehrten: Hauptteil*, 2. Drittel 1835).

Rôle des poisons

La presse locale regorge de descriptions hautes en couleur:

„Aus Detmold wird der Elberf. Ztg. Folgendes zur Warnung mitgetheilt: Ein kräftiger, gesunder junger Mann stieß sich die linke Hand an einem Thürschloß, so daß die Haut aufgeritzt wurde und die betreffende Stelle ein wenig blutete. Um das Blut zu stillen, klebte er ein Stückchen eines Randes von Freimarken auf die kleine Wunde. Sehr bald schwoll die Hand, dann der ganze Arm an. Der hinzugezogene Arzt stellte Blutvergiftung fest und fand bei der Untersuchung eines Stückes jenes Freimarkenrandes, daß saurerer Gummi zum Bestreichen der Rückseite der Freimarken in Anwendung gebracht war, durch dessen Eindringen in die Wunde das Leiden hervorgerufen. Die Geschwulst wurde durch Anwendung energischer Mittel bald behoben, dagegen eiterte die Wunde längere Zeit" (*Luxemburger Wort*, 27 avril 1876).

Une intoxication est également invoquée dans un article de presse paru dans un journal autrichien de l'époque; „Tod durch einen Knopf. In Danzig fand vor Kurzem ein junger Mann den Tod durch einen kleinen metallenen Kragenknopf. Letzterer, mit Grünspan überzogen, hatte die

Haut am Halse durchgerieben und eine tödliche Blutvergiftung herbeigeführt“ (*Neuigkeits Welt-Blatt*, 25 avril 1876).

„Durch die Blätter lief dieser Tage die Mittheilung von einer Blutvergiftung in Folge Aufklebens gummirten Postfreimarkpapier auf eine offene Wunde. Ein gleicher Fall hat sich, wie die 'Reichsztg.' hört vor wenigen Tagen in Bonn zugetragen. Der Kutscher eines dortigen Hotels hatte sich in den Finger geschnitten und, um das Blut zu stillen, die Wunde mit dem gummirten Randpapier von Freimarken überklebt. Schon nach wenigen Stunden schwellen Hand und Arm so an, daß der Kranke in das Hospital überführt werden mußte“ (*Luxemburger Wort*, 29 avril 1876). „Vor einigen Tagen verletzte sich ein Portier in Köln beim Rasiren am Halse und legte, um das Blut zu stillen, eine gummirte Freimarke auf die Wunde. Bald darauf zeigte sich an der Schnittwunde eine Geschwulst, und es währte nicht lange, so war der ganze Kopf angeschwollen. Er wurde daher zum Hospital befördert, wo er leider heute in Folge von Blutvergiftung gestorben ist“ (*Luxemburger Wort*, 17 août 1877).

Les trois intoxications sont décrites comme provenant, non de bactéries, mais de réels poisons. Le terme de «Blutvergiftung» se retrouve également dans cet article portant sur une intoxication à l'arsenic:

„Die Verfälschung des Rothweines in Frankreich mit Fuchsin, welches häufig arsenikhaltig ist, hat solche Dimensionen angenommen, daß manche Händler jährlich für 8 bis 10.000 M. davon kaufen. Fälle schwerer Erkrankung nach dem Genuß solchen Weines wurden in Nancy, St. Etienne und in Paris beobachtet; der Genuß derartigen Weines kann zu allgemeiner Blutvergiftung, sowie besonders zur Erkrankung der Nieren führen und ist es rathsam, bei dem bedeutenden Import von Rothwein aus Frankreich das Augenmerk der Sanitätsbehörden auf dieses Vorkomm-



Le peintre Caravage a succombé à l'âge de 38 ans à un staphylocoque doré.

niß zu lenken“ (*Luxemburger Wort*, 21 mars 1877).

Même la solanine, contenue dans les germes de pomme de terre pouvait causer une intoxication mortelle:

„Die alten Kartoffeln fangen jetzt häufig an zu keimen. Man hüte sich, mit wunden Händen die Keime zu entfernen, da diese giftig sind. Unlängst hat eine Frau in W. sich dadurch eine Blutvergiftung zugezogen, die in wenigen Tagen ihren Tod herbeiführte“ (*Obermoselzeitung*, 26 juin 1894).

Rôle des bactéries

La description de la septicémie changea avec la découverte de Pasteur, qui trouva que les bactéries jouaient un rôle essentiel dans les maladies infectieuses. Un premier cas fut rapporté dans ce sens dans notre presse en 1879:

„Wien, 9. März. 9 Uhr 36 Min. Der Todesfall in Mielnica ist jetzt in vollständig beruhigender Weise aufgeklärt. Laut Bericht des Professors Feigl starb der Israelit Walzer an Blutvergiftung durch Carbunkel“ (*Luxemburger Wort*, 10 mars 1879).

Au printemps 1885 un cas de septicémie survint (enfin) au grand-duché même:

„Mondorf, 19. April. Die 55jährige Ehefrau des Bahnarbeiters Kalmus Nicolas war am 11. d.M. mit dem Herabnehmen von Futter für das Vieh in der Scheune beschäftigt. Beim Heruntersteigen trug sie das Heu unter dem linken Arme und hielt sich mit der rechten Hand an der Leiter fest. Sie glaubte dabei einen Stich in's Handgelenk erhalten zu haben. Des Abends verspürte sie Schmerzen an der betreffenden Stelle. In den folgenden Tagen nahmen die Schmerzen zu. Die Finger, dann die Hand sowie der Vorderarm gingen an anzuschwellen. Erst am 16. wurde der Arzt zu Rathe gezogen, welcher gleich eine Blutvergiftung constatirte und die größte Vorsicht anrieth. Doch die Schmerzen nahmen immer zu und das Anschwellen dehnte sich immer mehr aus, bis die Unglückliche am gestrigen Tage den Geist aufgab“ (*Luxemburger Wort*, 21 avril 1885).

Absence manifestement de traitement médical, sauf le recours à la «Vorsicht!», la prudence. En été 1885 le cas d'une petite fille morte de septicémie toucha les cœurs des habitants de Esch-sur-Alzette:

„Esch a.d. A. 14. August. (Blutvergiftung.) Heute starb hier eine Frau,

namens Bouvet, in Folge eines Insektenstiches, nachdem eine Blutvergiftung eingetreten war“ (Luxemburger Wort, 16 août 1885). En fait, ce n'était pas un insecte, mais l'inadvertance qui avait causé ce malheur. Le journal corrigea son erreur un peu plus tard: „Esch a. d. Alz., 26. August. (Berichtigung.) In einer unserer letzten Nrn. hatten wir eine Nachricht gebracht, laut welcher hier eine Frau in Folge einer durch Insektenstich eingetretenen Blutvergiftung gestorben sein sollte. Dieses ist dahin zu berichtigen, daß die 11jährige Aliva Bouvet, die einzige Tochter jener Dame, ein äußerst liebes talentvolles Kind, einer bis heute noch unerklärlichen Blutvergiftung am 14. d.Mts. nach etwa 6tägigem, äußerst schmerzlichen Krankenlager erlegen und am 15., auf Maria Himmelfahrt, unter lebhaftester Theilnahme sämtlicher Schulen und fast der ganzen Stadt zur Erde bestattet worden ist. Die Kleine hatte eine unscheinbare Pustel (eine sog. Aes) auf der rechten Wange; sie kratzte dieselbe mit dem Finger weg und bereits nach wenigen Stunden traten deutliche Symptome einer Blutvergiftung auf, welche so reißende Fortschritte machte, daß die schleunigst herbeigeholten Aerzte die Arme nicht mehr retten konnten“ (Luxemburger Wort, 31 août 1885).

Force est de constater qu'un élément nouveau est apparu dans la description de ces deux cas: l'infection de la peau, à partir de laquelle les bacilles se répandent dans l'organisme. Des lésions minimes suffisent pour vous inoculer le germe fatidique. Voyez ces deux cas:

„Grevnmacher, 10 Nov. Am gestrigen Abende ist der 8jährige Sohn des Schenkwrithes J. Schoetter allhier in Folge einer Blutvergiftung gestorben. Vor einigen Tagen klagte das Kind über heftige Schmerzen an der linken Schulter. Dessen Eltern fanden beim Nachsehen eine kleine Verletzung an der bezeichneten Stelle und war diese Seite bis zur Brust hin stark angeschwollen. Aertzliche



Hilfe wurde sofort in Anspruch genommen, doch es war zu spät. Beim Nachfragen stellte es sich heraus, daß der Verstorbene am 4. ct. von einem seiner Kameraden während dem Spielen mit einer gebrauchten Stahlfeder in die Schulter gestochen worden war,, (Luxemburger Wort, 11 novembre 1887).

„Ettelbrück, 3. August. Am gestrigen Tage befand sich der 29jährige Tagelöhner Christophe Mai mit einem seiner Kameraden unweit hiesiger Ortschaft auf der Fischerei. Derselbe wurde von einem Thiere am Halse gebissen, was ihm große Schmerzen verursachte. Am Nachmittage schwoll der Hals an, die Schmerzen verbreiteten sich und am Abende verschied der Unglückliche unter unsäglichen Qualen und zwar laut Aus-

sagen des zu Hilfe herbeigerufenen Arztes in Folge einer Blutvergiftung,, (Luxemburger Wort, 4 août 1890).

Des blessures sans gravité apparente, qui entraînaient la mort:

„Sterbefall. Gestern starb nach kurzer Krankheit die Gemahlin des Hrn. Stadtarchitekten Luja, in Folge einer Blutvergiftung, die sich in Folge der Öffnung eines Geschwüres gebildet hatte“ (Luxemburger Wort, 17 octobre 1908).

„Vianden. 22. März. Tod durch Blutvergiftung. Kürzlich war der in hiesiger Essigfabrik beschäftigte 76jährige Arbeiter Peter Roger, der in einer Hebelmaschine tätig war, durch einen Hebelarm an den Kopf getroffen worden. Die Verletzung, die er sich hierbei zugezogen hatte, verschlim-

Des lésions minimes suffisent pour vous inoculer le germe fatidique.

merte sich so sehr, daß der Unglückliche infolge einer Blutvergiftung gestern starb" (*Escher Tageblatt, 23 mars 1916*).

„Berburg. 2. Febr. Am Mittwoch verschied infolge einer Blutvergiftung, der erst zehn Jahre alte Emil Johann Serger. Eine Kleine Verletzung im Gesicht artete zu einem bösartigen Geschwür aus, so daß, trotzdem sich drei Aerzte um den unglücklichen Jungen bemühten, der Tod innerhalb einigen Tagen eintrat" (*Luxemburger Wort, 2 février 1935*).

„Everlingen. 10. Nov. Hier starb an den Folgen einer Blutvergiftung, die von einem Insektenstich herrührte, der Schneidermeister und Gastwirt Herr Emil Calmes im Alter von 28 Jahren. Vor einem Monat hatte er geheiratet und war eben erst von der Hochzeitsreise zurück" (*Luxemburger Wort, 10 novembre 1936*).

Une forme spéciale de la septicémie était la s. puerpérale, attribuée à l'invasion de bactéries à partir des années 1879 par le gynécologue parisien Jacques Amadée Doléris (1852-1938) Le prof. Carl Menge (1864-1945) de Leipzig introduisit des germes du type streptococcus, prélevés sur un macchabée, dans le corps de femmes en couche en parfaite santé et provoqua de la sorte une septicémie puerpérale expérimentale (*Freiheit, 15 août 1897 p.4*) – une expérimentation détestable. Le bactériologue Hugo Schottmuller (1867-1936) de Hambourg prétendait, en 1911, avoir enfin trouvé le germe responsable (*Neues Wiener Journal, 22 mars 1911*) de la fièvre puerpérale.

Je termine sur un cas de septicémie, dont le germe venait de l'intérieur de l'organisme, d'une appendicite:

„Esch-Alz., 5. Nov. Ein junger Mann starb unter heftigen Unterleibsschmerzen hier vor einigen Tagen. Das Gerücht wollte, daß er sich durch gebratene Krametsvögel vergiftet hätte. Die ärztliche Untersuchung stellte jedoch einwandfrei fest, daß eine durch Blinddarmentzündung entstandene Sepsis den Tod

des jungen Mannes verursacht hat" (*Escher Tageblatt 7 novembre 1938*).

Ah, les clous rouillés

Un danger mortel hantait les milieux ouvriers: le clou rouillé. Lisez cette collection de 5 cas, tous survenus au grand-duché:

„Weidingen, 18. Jan. (Blutvergiftung) Vor Kurzem ritzte sich der hiesige Schmied und Gastwirth Nik. Lux an einem alten rostigen Nagel. Der ganze Arm schwoll an und mußte ein Arzt herbeigeht werden. Letzter konstatierte eine Blutvergiftung. Dank der schnellen Hilfe wurde Hr. Lux wiederhergestellt, und kann seinem Handwerk wieder obliegen" (*Luxemburger Wort, 21 janvier 1899*).

„Esch a.d. A., 10. Juni. (Unfall.) Während seiner Arbeit auf der Usine Metz & Cie. stieß sich der Arbeiter Joh. Giouvagnol mit dem Finger in einen rostigen Nagel, wodurch eine Blutvergiftung eintrat. Eine Amputation scheint ausgeschlossen zu sein" (*Bürger- und Beamtenzeitung, 14 juin 1904*).

«Wormeldingen. 11. Mai. Beim Auswerfen eines Grabes verletzte sich der Arbeiter Kolbach von hier durch einen rostigen Nagel an der Hand, infolgedessen eine gefährliche Blutvergiftung eintrat" (*Obermoselzeitung, 12 mai 1908*).

„Eich, 5. Okt. Infolge einer durch einen rostigen Nagel verursachten Wunde, die man nicht achtete, verstarb heute Mittag Fräulein Marie Wagener, Schwester des Steuerinspektors Hrn. Joseph Wagener, im Alter von 46 Jahren. Am Donnerstag war dieselbe mit dem Reinigen beschäftigt, als sie sich an den rostigen Nagel stieß und sich die Wunde zuzog, welche den Tod zur Folge hatte" (*Obermoselzeitung, 9 octobre 1923*).

„Differdingen, 13. Sept. Der 8jährige Sohn eines hiesigen Hüttenangestellten war gestern nachmittag gegen 1 Uhr in der Koloniestrasse beim Spiel in einen rostigen Nagel getreten, der ihm durch die Sandale in den Fuss eindrang. Die Wunde verschlimmerte sich derart, daß



Une forme spéciale de la septicémie était la s. puerpérale, attribuée à l'invasion de bactéries à partir des années 1879 par le gynécologue parisien Jacques Amadée Doléris

der Arzt zu Rate gezogen werden mußte, der den Anfang einer Blutvergiftung feststellte" (*Luxemburger Wort, 13 septembre 1934*).

Permettez que je cite cette histoire presque incroyable du père, contractant une maladie mortelle en embrasant son fils mort d'une septicémie, survenue à la suite d'une piqûre au clou rouillé:

"Durch einen Kuß vergiftet hat sich in Forst (bei Bruchsal) der Vater, der auf dem Totenbette seinem Sohne zum Abschiede von der Leiche einen Kuß gab. Der 16jährige Sohn hatte sich durch einen rostigen Nagel die tödliche Blutvergiftung zugezogen, durch die der Vater infiziert wurde. Innerhalb drei Tagen war der Vater ebenfalls eine Leiche" (*Grazer Volksblatt, 13 juin 1910*).

J'ignore tout d'une toxicité spécifique de la rouille ! Les vrais responsables de ces septicémies sont des bactéries – les clous rouillés étant régulièrement colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* et fonctionnant comme vecteurs de ces bactéries ! Ce germe, découvert en 1900 par le Polonais Walter Migula (1863-1938), a la particularité de se reproduire en milieu tant aérobie qu'anaérobie, le suffixe aëru se rapportant à la couleur verdâtre du pus qui se développe dans une plaie infectée par cette bactérie (lat. aerugo, vert-de-gris). ■

Les SCI: pour vous aussi?

Les Sociétés Civiles Immobilières (SCI) ont le vent en poupe, y compris au sein des professions médicales pour l'acquisition de locaux à destination professionnelle. Nous faisons le point avec Denis Colin, et auteur du livre « les SCI – aspects juridiques, comptables et fiscaux » paru aux éditions Legitech (2020).



Quels sont les avantages à constituer une SCI plutôt que de détenir directement un bien immobilier ?

D. Colin: Lorsque c'est une personne physique qui achète, seule, un bien immobilier, il n'y a clairement aucun avantage (sauf à de très rares exceptions) à structurer l'acquisition au travers d'une SCI: cela n'apporte aucun avantage supplémentaire, ni au plan juridique, ni au plan fiscal.

En revanche, si c'est un groupe de personnes qui souhaitent acheter, ensemble, un même bien immobilier, alors cette fois il y a un énorme avantage à organiser la détention au moyen d'une SCI puisque la SCI sera quasiment le seul outil juridique souple qui permet d'organiser l'acquisition en commun sans avoir à s'organiser en « indivision », avec tous les aléas que l'indivision comporte.

En effet, il faut avoir à l'esprit que dans une indivision, chacun des indivisaires peut, à tout moment, demander sa sortie de l'indivision. Et si l'indi-

vision est propriétaire d'un immeuble, cette décision de sortie implique alors la vente de l'immeuble, même si les conditions de l'immeuble (parce que l'immeuble serait occupé par exemple) ou les conditions de marché ne s'y prêtent pas.

Existe-t-il beaucoup de SCI au Luxembourg ?

D. Colin: Oui, les SCI connaissent un vif succès au Luxembourg puisque ce sont environ 300 nouvelles SCI qui sont immatriculées chaque année au Registre de Commerce.

Ce sont aussi bien des familles (on parle alors de « SCI familiale ») que des organismes financiers qui constituent ces SCI pour structurer et pérenniser leurs investissements immobiliers.

Parmi les professions médicales, il est également très courant de voir des professionnels s'associer au sein d'une SCI pour acheter ensemble le bâtiment dans lequel est exercé l'activité professionnelle commune (clinique...).

Au plan pratique, comment fait-on pour constituer une SCI ?

D. Colin: La SCI est une structure relativement facile à constituer : il n'est pas obligatoire de passer par un notaire et il suffit en fait que les associés s'entendent sur les textes des statuts, les signent, puis procèdent à l'immatriculation de la SCI auprès du Registre de Commerce pour que la SCI acquière la personnalité morale, c'est à dire qu'elle existe au plan légal et qu'elle puisse acheter des immeubles, les vendre, etc.

Une fois la SCI immatriculée au Registre de Commerce, les associés devront également veiller à bien inscrire la SCI au Registre des Bénéficiaires Effectifs (RBE) et à y mentionner tous les associés qui possèdent plus de 25%.

Existe-t-il des « statuts-type » ou un modèle standard de statuts que vous conseilleriez d'utiliser ?

D. Colin: On trouve facilement sur internet des modèles de statuts dont on peut s'inspirer, mais il n'y a pas de

les SCI connaissent un vif succès au Luxembourg puisque ce sont environ 300 nouvelles SCI qui sont immatriculées chaque année au Registre de Commerce.

cadre standard que l'on peut utiliser «les yeux fermés», en complétant simplement des champs tels que le nom des associés et l'adresse du siège social puisque les statuts des SCI doivent nécessairement être «cousus mains».

Le cadre juridique des SCI a en effet été organisé par le législateur pour laisser énormément de place à la liberté contractuelle des associés... et les associés doivent faire usage de cette liberté pour organiser leur cadre contractuel (c'est-à-dire leurs statuts) conformément à leurs intérêts et objectifs propres.

Le législateur a toutefois inscrit dans la loi un ensemble de dispositions qui auront vocation à s'imposer aux associés dans le silence des statuts, c'est-à-dire dans toutes les situations où les statuts n'ont pas prévu de dispositions spécifiques. Mais ces dispositions supplémentaires de volonté se révéleront souvent très conservatrices, de nature à former un carcan si rigide qu'il peut même à l'extrême porter préjudice aux intérêts patrimoniaux des associés que ces dispositions entendaient au départ protéger.

A quoi faut-il particulièrement prêter attention ?

D. Colin: Après vous avoir dit que l'intervention d'un notaire n'est pas obligatoire, je dois aussi vous recommander vivement l'assistance d'un professionnel pour vous conseiller, car si la SCI est une structure simple en apparence, elle recèle en même temps bon nombre de spécificités, voire de chausse-trapes auxquelles il faudra prendre garde.

Prenez par exemple la responsabilité des associés: vous avez sans doute en tête que les associés d'une SCI sont indéfiniment responsables, sur

le patrimoine propre, des éventuelles dettes de la SCI dans laquelle ils sont associés.

Ce qu'on sait en revanche moins, c'est que la responsabilité des associés n'est pas proportionnelle au pourcentage détenu par chacun, mais proportionnelle au nombre des associés. En termes juridiques, on parle de responsabilité à «part virile».

Ainsi par exemple, si quatre personnes s'associent pour constituer une SCI dont l'un des associés détient 97% et chacun des trois autres détient 1%, alors en cas de faillite, chacun des associés sera responsable de 25% des dettes de la SCI (la responsabilité est proportionnelle au nombre des associés, donc chaque associé répond de 1/4 des dettes dans notre exemple).

Avez-vous d'autres mises en garde importantes à nous formuler ?

D. Colin: Les statuts d'une SCI peuvent prévoir une durée de vie limitée de la société (99 ans, etc.) ou une durée de vie illimitée.

Lorsque les associés choisissent de constituer une SCI pour une durée illimitée, ils doivent néanmoins savoir que chacun des associés (même un associé qui ne détiendrait que 1%) peut alors demander, à tout moment, la liquidation de la SCI. Et une telle situation, dans laquelle chacun des associés peut à tout moment exiger et obtenir la dissolution revient à créer une «indivision» que le cadre juridique de la SCI est pourtant censé écarter.

Dans un même ordre d'idée, si les associés ne prennent pas de précaution particulière au moment de la rédaction des statuts, alors la SCI qu'ils constituent sera automatiquement dissoute avec la mort de l'un quelconque des associés (ce qui plonge alors les associés restant dans une grande incertitude).

Est-il obligatoire de nommer un gérant ou alors ce sont les associés qui s'occupent de la gestion de la SCI ?

D. Colin: Encore une fois, cela est laissé au choix des associés et ce sont les statuts qui organisent cet aspect de la vie de la société également (d'où une nouvelle fois l'importance de bien les rédiger).

Si les statuts ne précisent rien et ne nomment pas de gérant, ce sont alors les associés qui sont en charge de la gestion et chacun d'entre eux est légitime pour représenter la société dans le cadre de la gestion journalière (c'est-à-dire ordonner les travaux d'entretien, encaisser les loyers, etc...). Pour les actes plus importants (acquisition ou vente d'un immeuble, etc...) les associés ne pourront cependant agir que s'ils sont autorisés au préalable par l'assemblée générale des associés.

Si, en revanche, les associés ont pris le soin de nommer un ou plusieurs gérants (ou, à proprement parler, un ou plusieurs administrateurs car le terme retenu par la loi est «administrateur» plutôt que «gérant»), la SCI ne sera alors engagée que par la signature du ou des gérants, dans la stricte limite des pouvoirs qui leur ont été octroyés par les associés.

L'identité des gérants et l'étendue de leurs pouvoirs doivent être publiées au Registre de Commerce. La SCI ne sera pas engagée par des engagements pris par les gérants qui iraient au-delà des pouvoirs qui leur ont été octroyés (tels que ces pouvoirs figurent au Registre de Commerce).

Les gérants peuvent prétendre au remboursement des dépenses légitimes qu'ils engagent, mais ne peuvent exiger aucune rémunération de leur mandat à moins que l'assemblée générale des associés n'en décide autrement.

Quelles sont les modalités de fonctionnement de l'assemblée générale des associés ?

D. Colin: Encore une fois, c'est aux statuts de la SCI qu'il revient de fixer les règles de fonctionnement de l'assemblée générale, et dans le silence des statuts, c'est la règle de l'unanimité qui s'imposera à la SCI.

La règle de la majorité est en apparence très protectrice de l'intérêt de chacun des associés puisqu'elle empêche qu'une décision ne puisse être prise à l'encontre de l'intérêt d'un quelconque associé.

Mais cette règle de l'unanimité est en réalité très périlleuse puisqu'elle empêche toute prise de décision et bloque littéralement le fonctionnement de la société dès lors qu'un associé ne veut ou ne peut (parce qu'il est en voyage, parce qu'il est malade, etc.) participer à l'assemblée générale. Et c'est pour échapper à ce péril que très souvent les statuts assouplissent ces règles de majorité pour prévoir par exemple que les décisions sont valablement prises à une majorité de 66 ou 75%.

Quelle est la fiscalité applicable aux SCI ?

D. Colin: Les SCI sont des sociétés transparentes au plan fiscal. Cela signifie qu'en tant que telles, les SCI ne paient pas d'impôts mais qu'elles déterminent un résultat fiscal qui sera, ensuite, imposé entre les mains de chaque associé.

Dans les faits, chaque SCI doit tenir une comptabilité adaptée à la nature et à l'étendue de ses activités qui servira à déterminer un résultat fiscal (bénéfice ou perte) qui sera ensuite à répartir entre chaque associé au moyen du «modèle 200» mis à disposition par l'Administration Fiscale.

Chaque associé doit par la suite reporter dans sa propre déclaration fiscale «modèle 100» sa quote-part de résultat dans le résultat de la SCI.



Les SCI sont des sociétés transparentes au plan fiscal.

Comment les cessions de parts sociales de SCI sont-elles imposées ?

D. Colin: Du fait de la transparence fiscale, les cessions de parts sociales sont regardées comme la vente des immeubles investis pour la fraction que représentent les parts cédées dans le capital social de la société.

Il s'agira donc, pour calculer le montant de la plus-value imposable, de procéder à un petit calcul consistant à reconstituer la valeur des immeubles en partant du prix de vente des parts et en neutralisant les créances et les dettes de la SCI.

Ces cessions de parts sociales sont-elles soumises aux droits d'enregistrement ?

D. Colin: Dans le passé, les cessions de parts sociales échappaient aux droits d'enregistrement (qui peuvent tout de même être de l'ordre de 6 à 9%), ce qui plaçait nettement pour la mise en SCI des immeubles.

Mais depuis 2002, les cessions de parts sociales ont été mises sur un pied

de quasi-égalité avec les ventes d'immeuble puisque ces cessions de parts sont désormais également soumises au droit d'enregistrement, au même taux que les ventes d'immeuble, à 1% près toutefois (mais ce petit pour-cent de différence de taux plaide parfois à lui seul pour la mise en SCI des biens immobiliers de grande valeur).

Quels sont finalement les avantages fiscaux attachés à la mise en place d'une SCI ?

D. Colin: A l'exception de cette petite différence de taux des droits d'enregistrement, il n'y a pas d'intérêt spécifique, au plan fiscal, à structurer une acquisition immobilière au moyen d'une SCI, sauf, parfois et dans des situations marginales, dans des cas de détention d'immeubles situés à l'étranger (par exemple, pour détenir de l'immobilier situé en France).

Son intérêt juridique est cependant évident lorsque plusieurs personnes veulent détenir de l'immobilier en commun et c'est à la lumière de l'intérêt juridique que la décision de créer une SCI doit être prise. ■

Dr E. Mertens,
d'après un interview avec
Denis Colin, expert comptable
pour Semper Luxembourg

smectaGo®

Diosmectite 3g

NEW



Arrête et traite la diarrhée ! où que vous soyez !



1. CLINIQUEMENT PROUVÉ : smectaGo® ARRÊTE ET TRAITTE LA DIARRHÉE
2. Traitement sûr qui n'est ni absorbé, ni métabolisé
3. Approche naturelle, respecte la physiologie de l'intestin sans effet secondaire
4. Sticks prêts à l'emploi pour une assimilation rapide*

Dispositif médical
12 sticks

PP : 10,95 €
CNK : 3967-916

Disponible à votre pharmacie.



Traitement de premier choix en cas de diarrhée aiguë à partir de 8 ans
et en cas de diarrhée chronique ou des douleurs abdominales chez les adultes

Découvrez smectaGo® et conseils pour votre patients: www.transitintestinal.be

CERES
pharma

IPSEN
Innovation for patient care

Le concept store d'Andy Schleck 3400

Cette boutique créée en 2016 par Andy Schleck est vraiment hors du commun. Elle a été réalisée dans une ancienne grange et est constituée de trois niveaux dans lesquels les cyclistes trouveront leur bonheur.

Les amoureux du cyclisme auront la chance de voir exposé le musée personnel du champion: maillots, vélos et trophées de ses plus belles victoires.

La boutique met à l'honneur le monde du cyclisme sous toutes ses coutures. On trouve ici des vélos très haut de gamme mais également des vélos plus accessibles.

On peut y trouver tous types d'accessoires pour équiper les vélos. Pour un entretien parfait, un espace atelier de réparation et de préparation est également sur place pour vous servir.

Et si l'on doit y passer un peu de temps, un magnifique bar convivial vous per-

mettra de passer un moment agréable. Les personnes qui rêvent d'un vélo particulier pourront le faire créer de A à Z selon leurs souhaits. Si besoin, la boutique met à votre disposition des vélos de route que vous pourrez emprunter pour réaliser de longues sorties-tests (un service très apprécié).

La boutique propose le «Precision Fit» qui est bien plus qu'un système logiciel développé pour adapter les composants et leur position. Precision Fit est un échange, une évaluation et une analyse qui débouchent sur des solutions uniques adaptées aux besoins et aux défis particuliers de chaque



cycliste. C'est l'assurance d'un vélo parfaitement adapté. ■

Andy Schleck Cycles
2, rue des Prés - L-5972 Itzig -
Tél: +352 27 48 12-1 - info@asc.lu
www.andyschleckcycles.lu

Pathologies

Antonella Moscatti est née à Naples en 1955. Actuellement elle partage sa vie entre Paris et les Pouilles. Elle a publié chez Arléa L'Éternité, ou presque.



Pathologies est le récit de la vie, écrit sur le fil du rasoir, d'une fille de médecin qui grandit avec le Vidal et la peur panique de savoir que toute maladie est potentiellement mortelle. Sont alors passées au tamis de la cellule familiale toutes les grandes terreurs du possible et de l'improbable des infections et bactéries en tous genres qui nous cernent en permanence, tout ce à quoi on échappe miraculeusement. Protection du Saint authentique que compte cette famille napolitaine, le Professeur Giuseppe Moscatti, lui-même médecin, canonisé en 1989 ? Effets des nouveaux et extraordinaires antibiotiques ? Il faut lire *Pathologies* comme l'aveu d'une délicieuse et bouleversante hypocondriaque: le cours des jours épouse alors la trame d'un film noir ! «En ce qui concerne la mort, il y

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

- > Le concept store vous offre un bon d'achat d'une valeur de 100 euros
- > Des exemplaires de *Pathologies* d'Antonella Moscatti.

Merci aux éditions Arléa

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

avait aussi une belle différence entre ma mère et mon père. Ma mère ne croyait qu'à la mort par cancer parce qu'elle pensait que le corps réussissait à guérir tout seul de toutes les autres maladies sans l'aide de rien ni de personne, un peu comme les lave-linge ou les lave-vaisselle qui, d'après elle, se réparaient tout seuls si seulement on arrêta de s'en servir pendant un moment, alors que mon père, qui était un homme très à l'ancienne, croyait à toutes les autres morts.» ■



© Yann Ochan

Concert

Jean-Baptiste GUEGAN

Le phénomène vocal Jean-Baptiste GUEGAN se dirige sur la voie de Johnny et, fort du triomphe des premières dates de cette tournée, nous invite à le retrouver pour de nouvelles dates à l'automne 2020 partout en France !

Retrouvez tous les plus grands tubes de Johnny ainsi que quelques chansons du 1^{er} album de Jean-Baptiste Guégan, accompagné de plus d'une dizaine de musiciens sur scène !

Cette date est unique au Luxembourg, fermez les yeux, Johnny est à nouveau là, près de vous, sur scène... Adoubé par des amis proches de Johnny, Pierre Billon, son ex-producteur et Michel Mallory, parolier de plus de 200 chansons, Jean-Baptiste Guegan est véritablement exceptionnel.

Samedi 21 mars 2020 au CHAPITO du CASINO 2000 de Mondorf-les-Bains - Ouverture des portes 19h30 - Show 20h30 - Tarif: 39 euros. www.casino2000.lu

Conférence

Les changements climatiques

Le monde actuel est interpellé par l'évolution climatique. Mais le climat a toujours varié, sauf que depuis plus de 100 ans, il évolue de manière totalement anormale, non naturelle, car il est impacté par les activités humaines. Quelles sont les causes ? Quelles sont les conséquences ? Y a-t-il des solutions ? Dans quels pièges ne faut-il pas tomber ?

Une conférence intéressante menée par un climatologue (à l'Université de Liège), Sébastien Doutreloup à ne pas manquer pour les amoureux de la nature. Il expliquera notamment que les citoyens peuvent être les acteurs de changements positifs au quotidien.

Jeudi 12 mars 2020 à 19h30 - D'Millen - 103 Huewelerstrooss - L-8521 Biekerech - Tél: +352 23 62 21 84 1 - <https://www.dmillen.lu/>



Exposition

Art contemporain

Grâce à un concept innovant mêlant ingénieusement l'art abordable et la plus belle représentation de la scène artistique contemporaine, *art3f* se fait une place de choix dans le riche paysage des foires et salons luxembourgeois. Non, un salon d'art n'est pas un musée et le prix d'une œuvre ne reflète pas l'émotion qu'elle suscite. Bienvenue dans l'univers *art3f* !

art3f est un savant mélange entre l'art abordable et la plus belle représentation du paysage artistique actuel, *art3f* bouge les lignes des traditionnels salons marchands d'art contemporain, en redonnant à ces événements culturels un côté humain et convivial. En proposant à la vente des œuvres accessibles, *art3f* est l'occasion pour tous, amateurs d'art ou collectionneurs, de céder à des acquisitions coup de cœur et de laisser place à l'émotion.

Si le plateau artistique est exigeant, *art3f* propose une autre vision de l'art contemporain en permettant aux visiteurs de rencontrer les artistes et les galeristes en direct et partager avec eux leur amour de l'art. Une occasion unique de dénicher de nouveaux talents et de partir à la découverte des stars de demain !



**Les 24-25-26 avril 2020 - LUXEXPO - THE BOX - Entrée Sud - Tarif: 10 euros (Gratuit pour les mineurs accompagnés).
Vendredi: 16h-23h (vernissage officiel à partir de 18h) Samedi/dimanche: 10h-19h.**

MARS 2020

Mardi 03/03 de 17h à 18h MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre

Thème: Is the Parkinsonian phenotype influenced by age of onset ? Case report: un patient avec des paraesthésies banales

Orateurs: Dr L. Pavelka et Dr A. Verstraete

Organisation: Dr S. Beyenburg, Dr N. Diederich

Info: www.chl.lu

Lundi 16/03 de 19h à 20h30 FORMATION MÉDICALE CONTINUE

Lieu: Hôpital Kirchberg – Auditoire

Thème: Approche biomimétique des traitements d'érosion-usures

Orateur: Dr A. Longuet-Tuet en collaboration avec les cabinets d'orthodontie Becker & Associés

Info: Académie médicale FHRS - + 352 2888 3336

Mardi 17/03 de 17h à 18h MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre

Thème: Hyperinsomnie idiopathique – un syndrome du sommeil trop peu connu ?

Orateur: Pr N. Diederich

Organisation: Dr S. Beyenburg, Dr N. Diederich

Info: www.chl.lu

Mardi 17/03 de 19h à 20h30 CONFÉRENCES GROUPE ORTHOLUX

Lieu: Hôpital Kirchberg – auditoire

Thème: L'intégrité scientifique en recherche médicale

Orateur: Dr G. Pomares

Info: www.hopitauxshuman.lu

Samedi 21/03/2020 JOURNÉE INTERNATIONALE MALADIES RARES

Lieu: Laboratoire National de Santé - LNS - Dudelange



Samedi 21/03 GUIDELINES CARDIO

Lieu: Cercle Cité, 2 Rue Genistre, 1623 Luxembourg

Info: www.slcardio.lu

Samedi 28/03 de 8h à 17h JOURNÉE D'ALLERGOLOGIE

Lieu: Alvisse Parc Hôtel, 120 route d'Echternach, Luxembourg

Info: www.alformec.lu

Mardi 31/03 de 17h à 18h MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre

Thème: L'hypnose, ça marche vraiment ?

Orateur: Dr E. Pieretti

Info: www.chl.lu

AVRIL 2020

Mercredi 1/04 de 18h30 à 19h30 COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

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

Thème: Renforcement musculaire et Santé: bases et applications cliniques

Orateur: P. Feiereisen, PhD. - Info: www.chl.lu

Lundi 20/04 de 19h à 20h30 FORMATION MÉDICALE CONTINUE

Lieu: Hôpital Kirchberg – Auditoire

Thème: Die thrombotische Mikroangiopathie – mit Fokus auf die TTP

Orateur: Dr Stephen Zewinger

Info: Académie médicale FHRS - + 352 2888 3336

Mardi 21/04 de 19h à 20h30 CONFÉRENCES GROUPE ORTHOLUX

Lieu: Hôpital Kirchberg – auditoire

Thème: Tumeurs osseuses primaires

Orateurs: Dr F. Glod et Dr D. Witry

Info: www.hopitauxshuman.lu

Samedi 25/04 de 8h à 17h
JOURNÉE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Lieu: Alvisse Parc Hôtel, 120 route d'Echternach, Luxembourg
Programme provisoire: Quoi de neuf en vaccinologie? (Dr I. de la Fuente Garcia, CHL), Algologie (Dr J. Giwer, HRS), Prise en charge du migraineux (Dr M. Reiff, CHL), Les nouveautés en NOACologie (Dr K. Lottermoser, CHL), L'utilité de l'APPSTORE en médecine générale (Dr S. Hein, Dr J-F. Michel, médecins généralistes), Le tympan dans tous ces états (Dr A. Koch, HRS), Face au burnout du patient (Dr P. Tabouring, médecin généraliste), Nouvelles approches en tendinopathies (Dr Ch. Nührenbörger, CHL).
Info: www.alformec.lu

Mardi 28/04 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre
Thème: Rééducation précoce après AVC; quand débiter et avec quelle intensité ?
Orateur: Dr A. Yelnik
Info: www.chl.lu

MAI 2020

Lundi 11/05 de 19h à 20h30
FORMATION MÉDICALE CONTINUE

Lieu: Hôpital Kirchberg – Auditoire
Thème: Therapieoptionen in der Kinderrheumatologie: Neues und Bewährtes
Orateur: Dr A. Scheuern
Info: Académie médicale FHRS - + 352 2888 3336

Mardi 12/05 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre
Thème: Autoimmune Epilepsien
Orateur: Dr M. Malter - Info: www.chl.lu

Mardi 26/05 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre
Thème: Autonomic Dysfunctions in Epilepsy and Depression
Orateur: Dr S. Fetzer - Info: www.chl.lu

JUIN 2020

Mardi 09/06 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre
Thème: Neue Entwicklungen in der Epilepsiechirurgie
Orateur: Dr K. Rössler - Info: www.chl.lu

Lundi 15/06 de 19h à 20h30
FORMATION MÉDICALE CONTINUE

Lieu: Hôpital Kirchberg – Auditoire
Thème: Le traitement du cancer de la prostate
Orateurs: Dr V-E. Jouret, Pr ph. Nickers
Info: Académie médicale FHRS - + 352 2888 3336

Mardi 16/06 de 19h à 20h30
CONFÉRENCES GROUPE ORTHOLUX

Lieu: Hôpital Kirchberg – auditoire
Thème: Alignement individuel dans la prothèse totale du genou avec le bras robotisé Mako: résultats cliniques
Orateurs: Dr P. Putzeys et Dr Ph. Wilmes
Info: www.hopitauxshuman.lu

JUILLET 2020

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

Lieu: Salle R1B, CHL Centre
Thème: Prions to bee stings. Developments in neurodegeneration
Orateur: Dr D. McIntyre - Info: www.chl.lu

Mardi 21/07 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre
Thème: Une histoire d'éosinophilies: une cause rare d'AVC
Orateurs: Dr V. Binkiewics et Dr S. Monteiro
Info: www.chl.lu



Retrouvez sur www.mediquality.lu l'agenda des événements médicaux luxembourgeois.

2020, ANNÉE BISSEXTILE



N°121 FÉVRIER 2020
Semper
 LUXEMBOURG



Directrice artistique

Nathalie Ruykens
 nruykens@dsb.lu

Photographes Semper

Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro

Dr H. Kugener, Dr J-C Lalangue, 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

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





SOCIÉTÉ
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE

INVITATION

DES GUIDELINES À LA PRATIQUE

8ème édition

Samedi 21 mars 2020
Cercle Cité, Luxembourg-Ville
(entrée 3 rue Genistre)

Inscription

Par email à l'adresse secretariat@slcardio.lu ou par téléphone au 621 19 16 92
pour le 16 mars au plus tard
Merci de mentionner votre présence au lunch.

En partenariat avec

MedinLux

Avec le soutien de



Avec la collaboration de



JARDIANCE® LE POUVOIR D'EN FAIRE PLUS

Pour vos patients
diabétiques de type 2¹

-38%

RRR Mortalité CV $p < 0,001^{2,3,*}$

-35%

**RRR Hospitalisations
pour IC** $p = 0,002^{2,3,*}$

-39%

**RRR Évènements
rénaux** $p < 0,001^{3,4,*}$



Prix public⁶

30 x 10 mg / 30 x 25 mg

48.23 €

100 x 10 mg / 100 x 25 mg

142.86 €

Taux de remboursement 100%

5 www.cns.lu

▼ 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) ≥ 60 ml/min/1,73 m² 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr 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 m² ou la ClCr 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 (RT) 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 de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Cependant, 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 INDESIRABLES** **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 d'emploi 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 $< 1/1000$) ou 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. 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 urorésis). Fréquence indéterminée : Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) • 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 : Adiposité 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 • Investigations : 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 fond selon les études et a été similaire pour l'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 l'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 (comprendant les termes préférentiels de polakiurie, 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 (comprendant les termes préférentiels 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 %, 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 m²). Par la suite, le DFG s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe 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 suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.afmps.be / e-mail: patientinfo@afg.afmps.be - Luxembourg: Division de Des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg pharmacovigilance@ms.etat.lu - Tél.: (+352) 2478 5532 - Fax: (+352) 2479 5615 **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** 10/2019 Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

PC-BE-100704 - 01/2020

1. RCP Jardiance®, dernière version disponible 2. Zinman B, et al. N Engl J Med 2015; 373(22):2117-2128 3. Wanner C et al - N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):323-34 * Chez les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie. 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. * Critère secondaire/exploratoire de l'étude RRR : Réduction du Risque Relatif • CV : Cardiovasculaire - IC : Insuffisance cardiaque

**Boehringer
Ingelheim**

Jardiance®
(empagliflozine)

Synjardy®
(empagliflozine/
metformin/HCl)