

Semper

LUXEMBOURG

INDISPONIBILITÉS ET RUPTURES: causes et solutions envisagées

CONGRESS



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

RECHERCHE



Stimuler la réponse
immunitaire contre
le COVID-19

FOCUS

Amylose cardiaque:
quand y penser?

PROFESSION

Intelligence émotionnelle
et relation de soins

HISTOIRE

L'anesthésie à l'éther

NOUVEAU



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.

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

DÉSIGNATION DU MÉDICAMENT : Erleada 60 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé légèrement jaunâtre à vert grisâtre, de forme oblongue (16,7 mm de long x 8,7 mm de large), avec l'inscription « AR 60 » imprimée sur une face. **Indications thérapeutiques** : Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. Dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). **Posologie et mode d'administration** : Le traitement par apalutamide doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate. **Posologie** : La dose recommandée est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. La castration médicale par

Prix en attente

analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) doit être maintenu pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible le jour même, et reprendre le schéma normal le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée. Si une toxicité de grade ≥ 3 ou un effet indésirable intolérable est éprouvé par un patient, plutôt que d'arrêter définitivement le traitement, l'administration doit être suspendue jusqu'à amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 ou au grade d'origine, puis doit être reprise à la même dose ou à une dose réduite (180 mg ou 120 mg), si nécessaire. Pour connaître les effets indésirables les plus fréquents, voir rubrique Effets indésirables. **Populations particulières** : **Sujets âgés** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère car l'apalutamide n'a pas été étudié dans cette population. Si le traitement est initié, les patients doivent être surveillés pour les effets indésirables mentionnés à la rubrique Effets indésirables et la dose réduite comme indiqué à la rubrique Posologie et mode d'administration. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh, respectivement) à l'instauration du traitement. Erleada n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car aucune donnée n'est disponible dans cette population et l'apalutamide est principalement éliminé par voie hépatique. **Population pédiatrique** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'apalutamide dans la population pédiatrique. **Mode d'administration** : Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers et peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Femmes enceintes ou susceptibles de l'être. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquents sont : fatigue (26 %), éruption cutanée (26 % tous grades confondus et 6 % de grade 3 ou 4), hypertension (22 %), bouffée de chaleur (18 %), arthralgie (17 %), diarrhée (16 %), chute (13 %) et poids diminué (13 %). Les autres effets indésirables importants incluent fractures (11 %) et hypothyroïdie (8 %). **Tailleau récapitulatif des effets indésirables** : Les effets indésirables rapportés pendant les études cliniques sont classés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 : Effets indésirables identifiés lors des études cliniques (Classe de systèmes d'organes ; Fréquence ; Effet indésirable)**. **Effets indésirables endocriniens** : Fréquent : hypothyroïdie.* **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Fréquent : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie. **Affections du système nerveux** : Fréquent : dysgueusie. **Peu fréquent** : convulsions.* **Affections cardiaques** : Fréquent : cardiopathie ischémique.* **Fréquence indéterminée** : Allongement de l'intervalle QT. **Affections vasculaires** : Très fréquent : bouffée de chaleur, hypertension. **Affections gastrointestinales** : Très fréquent : diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Très fréquent : éruption cutanée.** **Fréquent** : prurits. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : Très fréquent : fractures ; arthralgie. **Fréquent** : spasme musculaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent : fatigue. **Investigations** Très fréquent : perte de poids. **Lésions, intoxications et complications d'interventions** : Très fréquent : chutes.* **Inclut hypothyroïdie, augmentation de la thyroïdostimuline sanguine, diminution de la thyroxine, thyroïdite auto-immune, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine.** * Inclut mesure de langue ** Voir « Éruption cutanée » à la rubrique « Description d'effets indésirables ». **Inclut fracture des côtes, fracture vertébrale lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture vertébrale thoracique, fracture du membre supérieur,**

fracture du sacrum, fracture de la main, fracture du pubis, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture par compression, fracture du cartilage costal, fracture des os du visage, fracture du membre inférieur, fracture ostéoporotique, fracture du poignet, fracture avulsion, fracture du péroné, fracture du coccyx, fracture du bassin, fracture du radius, fracture du sternum, fracture de fatigue, fracture du tibia, fracture de la clavicule, fracture des vertèbres cervicales, fracture du col du fémur, fracture du tibia. Voir ci-dessous. * Inclut angine de poitrine, angor instable, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigu, occlusion artérielle coronaire, sténose artérielle coronaire, syndrome coronaire aigu, atherosclérose de l'artère coronaire, épreuve d'effort cardiaque anormale, troponine augmentée, ischémie myocardique. **Description d'une sélection d'effets indésirables** : **Éruption cutanée** : L'éruption cutanée associée à l'apalutamide était le plus souvent décrite comme maculaire ou maculopapuleuse. L'éruption cutanée inclut : éruption, éruption maculopapuleuse, éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, desquamation cutanée, éruption géniérale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, cloque, papule, pemphigoidite bulleuse, érosion cutanée, dermatite, éruption vésiculaire. Des effets indésirables d'éruption cutanée ont été rapportés chez 26 % des patients traités par apalutamide. Des éruptions cutanées de grade 3 (définies comme couvrant une surface corporelle [SC] > 30 %) ont été rapportées chez 6 % des patients traités par apalutamide. Le nombre de jours médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 83 jours. Chez soixante-dix-huit pourcent des patients, l'éruption s'est résolue dans un délai médian de 78 jours. Les médicaments utilisés ont inclus les corticoïdes topiques, les anti-inflammatoires systémiques, les antihistaminiques oraux et 19% des patients ayant présenté une éruption cutanée, le traitement a été interrompu chez 28 % d'entre eux et la dose réduite chez 14 % d'entre eux. L'éruption cutanée est réapparue chez 59 % des patients ayant eu une interruption de traitement. Le traitement par apalutamide a été arrêté chez 7 % des patients ayant présenté une éruption cutanée. **Chutes et fractures** : Dans l'étude ARN-509-003, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des patients traités par apalutamide et 6,5 % des patients traités par placebo. La moitié des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de fracture dans les deux groupes de traitement. Des chutes ont été rapportées chez 15,6 % des patients traités par apalutamide et 9,0 % des patients traités par placebo. **Cardiopathie ischémique** : Dans une étude randomisée chez des patients atteints de nmCRPC (SPARTAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4% des patients traités par apalutamide et 3% des patients ayant reçu le placebo. Dans une étude randomisée chez des patients atteints de mHSPC (TITAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4% des patients traités par apalutamide et 2% des patients ayant reçu le placebo. Au cours des études SPARTAN et TITAN, 6 patients traités par apalutamide (0,5%) et 2 patients ayant reçu le placebo (0,2%) sont décédés d'une cardiopathie ischémique. Hypothyroïdie : Une hypothyroïdie a été rapportée chez 8 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients sous placebo, selon les évaluations de la thyroïdostimuline (TSH) tous les 4 mois. Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 n'a été observé. Une hypothyroïdie s'est produite chez 30 % des patients recevant déjà une hormonothérapie thyroïdienne de substitution dans le bras apalutamide et chez 3 % des patients dans le bras placebo. Chez les patients ne recevant pas d'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, une hypothyroïdie s'est produite chez 7 % des patients traités par apalutamide et chez 2 % des patients recevant le placebo. L'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, lorsqu'elle est cliniquement indiquée, doit être instaurée ou ajustée à la dose. **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 : adversedrugreactions@afmps.be (www.afmps.be) Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33. E-mail : crpv@chru-nancy.fr Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615. E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, Lien pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/le-pharmacovigilance/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Janssen Cilag International B.V. Turnhoutsebaan 33, 2018 Turnhout, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/002, EU/1/18/1342/003 **MODE DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 27 janvier 2020. **Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.**

références : 1. ERLEADA (apalutamide) summary of product characteristics 2. Chi KN, et al in Engl J Med. 2019; 381(1):13-24 3. Chi KN, et al in Engl J Med. 2019; 381(1):13-24 Supplementary information. 4. Ann Oncol. 2019 Nov 1;30(11):1813-1824. 5. Chi KN, et al presented at ESMO, Sep 27 - Oct 1 (2019), Barcelona, Spain 6. Smith MR, et al. Poster 2605 presented at ASCO, April 18-19 (2018), Chicago, IL. **Téléphone**: 0800 93 377 (BE) / 800 29 504 (LUX) **E-mail**: janssen@jabcbe.jnj.com **Internet**: www.janssen.com/belgium

NOUVEAU
Maintenant enregistré pour l'mHSPC & HR nmCRPC*

AGISSEZ RAPIDEMENT ET PROLONGEZ LA DURÉE DE VIE^{2-4S}

ERLEADA® (apalutamide) + ADT

- ✓ EFFICACE²⁻⁴
- ✓ GÉNÉRALEMENT BIEN TOLÉRÉ²⁻⁴
- ✓ PERMET DE GARDER TOUTES LES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LES STADES ULTÉRIEURS²⁻⁶

Offrez à vos patients atteints du cancer de la prostate le nouvel inhibiteur androgénique¹

* ERLEADA + ADT est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique et d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC).¹

§ Commencez à temps, avant que votre patient évolue vers mCRPC

ADT = thérapie de privation androgénique
HR = à haut risque
mCRPC = cancer métastatique de la prostate résistant à la castration
mHSPC = cancer de la prostate métastatique hormonosensible
nmCRPC = cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration

Erleada
(apalutamide) tablets

coments/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Janssen Cilag International B.V. Turnhoutsebaan 33, 2018 Turnhout, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/002, EU/1/18/1342/003 **MODE DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 27 janvier 2020. **Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.**

références : 1. ERLEADA (apalutamide) summary of product characteristics 2. Chi KN, et al in Engl J Med. 2019; 381(1):13-24 3. Chi KN, et al in Engl J Med. 2019; 381(1):13-24 Supplementary information. 4. Ann Oncol. 2019 Nov 1;30(11):1813-1824. 5. Chi KN, et al presented at ESMO, Sep 27 - Oct 1 (2019), Barcelona, Spain 6. Smith MR, et al. Poster 2605 presented at ASCO, April 18-19 (2018), Chicago, IL. **Téléphone**: 0800 93 377 (BE) / 800 29 504 (LUX) **E-mail**: janssen@jabcbe.jnj.com **Internet**: www.janssen.com/belgium

Indisponibilités - ou pénuries: les enjeux pour le Luxembourg



Dans ce numéro nous abordons la problématique complexe des médicaments «en rupture». Une situation difficile tant pour les prescripteurs que pour les pharmaciens, qui la dénoncent régulièrement, mais surtout une injustice plus flagrante encore pour le Grand-Duché de Luxembourg.

Car il faut bien l'admettre: si certains médicaments sont indisponibles, c'est souvent, au moins en partie, parce que leur production a été délocalisée en Inde ou en Chine. Et si leur production a été délocalisée, c'est aussi parce qu'en mettant une pression insupportable sur le prix des originaux, nos systèmes de santé ont encouragé l'industrie à chercher la main d'oeuvre à bas prix.

Or, si notre pays n'a pas été à la proue de la croisade en faveur des génériques, ses voisins l'ont été. Souvent avec un grand zèle d'ailleurs. De plus, avec une association pharmaceutique née relativement récemment, sous l'ère Di Bartolomeo, et faute d'une véritable agence du médicament, pendant longtemps les interlocuteurs structurels ont fait défaut.

C'est pourquoi une des missions de l'Agence luxembourgeoise des médicaments et des produits de santé sera de veiller aux obligations de l'industrie de notification des pénuries mais aussi de participer aux initiatives de coordination du réseau des agences européennes et de l'EMA visant à faciliter la prévention, l'identification, la gestion et la communication concernant les pénuries.

A la clé, nous ne le répéterons jamais assez, il y a un enjeu majeur: préserver un accès rapide, encadré et large à l'ensemble des produits de santé pour les bénéficiaires du système de santé luxembourgeois.

Dr Eric Mertens



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

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



VYNDAQEL IS THE ONLY TREATMENT THAT:

VYNDAQEL 20MG: H.U. (12.614€ PUBLIC PRICE)
VYNDAQEL 61MG: H.U. (PRICE NOT DEFINED YET)

IS ASSOCIATED WITH A REDUCTION IN ALL-CAUSE MORTALITY AND CV-RELATED HOSPITALIZATION IN PATIENTS WITH WILD-TYPE OR HEREDITARY ATTR-CM¹

• CAN DELAY PROGRESSION IN NEUROLOGIC IMPAIRMENT IN BOTH VAL30MET AND NON-VAL30MET PATIENTS² &
• MAY CONFER SURVIVAL BENEFITS IN ATTR-PN PATIENTS³

TWO LIFE-THREATENING ATTR CONDITIONS.

ONE TREATMENT THAT CAN GIVE PATIENTS MORE TIME FOR LIFE—ORAL VYNDAQEL.

Vyndaqel is the first and only treatment indicated for:

- wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM) (Vyndaqel 61 mg)⁴
- transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment (Vyndaqel 20 mg)⁴

ATTR=transthyretin amyloidosis; ATTR-CM=transthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTR-PN=transthyretin amyloid polyneuropathy; CV=cardiovascular; H.U.= hospital usage.

Vyndaqel[®]
(tafamidis meglumine) **20 mg for ATTR-PN**
(tafamidis) **61 mg for ATTR-CM**



ATTR-CM: VYNDAQEL 61 mg



ATTR-PN: VYNDAQEL 20 mg

References: 1. Gundapaneni BK, Sultan MB, Keohane DJ, Schwartz JH. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):464-468. doi:10.1111/ene.13510. 2. Clinical Study Report for Protocol Fx-1A-201. New York, NY: Pfizer Inc.; May 2011. 3. Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, Li H, Stewart M, Ebéde B. Evaluation of mortality during long-term treatment with tafamidis for transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: clinical trial results up to 8.5 years. *Neurol Ther*. 2020. doi:10.1007/s40120-020-00180-w. 4. SMCPC/VYNDAQEL. Feb 2020. 5. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-1016

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

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Vyndaqel 20 mg soft capsules. Vyndaqel 61 mg soft capsules. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** *Vyndaqel 20 mg:* Each soft capsule contains 20 mg of micronized tafamidis meglumine equivalent to 12.2 mg tafamidis. *Vyndaqel 61 mg:* Each soft capsule contains 61 mg of micronized tafamidis. **Excipients with known effect:** Each soft capsule contains no more than 44 mg of sorbitol (E420). **PHARMACEUTICAL FORM:** Soft capsule. *Vyndaqel 20 mg:* Yellow, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule imprinted with "VN 20" in red. *Vyndaqel 61 mg:* Reddish brown, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule printed with "VN 61" in white. **CLINICAL PARTICULARS:** **Therapeutic indications:** *Vyndaqel 20 mg:* Vyndaqel is indicated for the treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment. *Vyndaqel 61 mg:* Vyndaqel is indicated for the treatment of wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM). **Posology and method of administration:** *Vyndaqel 20 mg:* Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with transthyretin amyloid polyneuropathy (ATTR-PN). *Vyndaqel 61 mg:* Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. When there is a suspicion in patients presenting with specific medical history or signs of heart failure or cardiomyopathy, etiologic diagnosis must be done by a physician knowledgeable in the management of amyloidosis or cardiomyopathy to confirm ATTR-CM and exclude AL amyloidosis before starting tafamidis, using appropriate assessment tools such as: bone scintigraphy and blood/urine assessment, and/or histological assessment by biopsy, and transthyretin (TTR) genotyping to characterise as wild-type or hereditary. **Posology:** *Vyndaqel 20 mg:* The recommended dose of tafamidis meglumine is 20 mg orally once daily. *Vyndaqel 61 mg:* The recommended dose is one capsule of Vyndaqel 61 mg (tafamidis) orally once daily. Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corresponds to 80 mg tafamidis meglumine. *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* Tafamidis and tafamidis meglumine are not interchangeable on a per mg basis. *Vyndaqel 61 mg:* Vyndaqel should be started as early as possible in the disease course when the clinical benefit on disease progression could be more evident. Conversely, when amyloid-related cardiac damage is more advanced, such as in NYHA Class III, the decision to start or maintain treatment should be taken at the discretion of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. There are limited clinical data in patients with NYHA Class IV. *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* If vomiting occurs after dosing, and the intact Vyndaqel capsule is identified, then an additional dose of Vyndaqel should be administered if possible. If no capsule is identified, then no additional dose is necessary, with resumption of dosing the next day as usual. **Special populations:** *Elderly:* No dosage adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years). *Hepatic and renal impairment:* No dosage adjustment is required for patients with renal or mild to moderate hepatic impairment. Limited data are available in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than or equal to 30 mL/min). Tafamidis and tafamidis meglumine have not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution is recommended. *Paediatric population:* There is no relevant use of tafamidis in the paediatric population. **Method of administration:** Oral use. The soft capsules should be swallowed whole and not crushed or cut. Vyndaqel may be taken with or without food. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of SmPC. **Special warnings and precautions for use:** Women of childbearing potential should use appropriate contraception when taking tafamidis or tafamidis meglumine and continue to use appropriate contraception for 1-month after stopping treatment with tafamidis or tafamidis meglumine. *Vyndaqel 20 mg:* Tafamidis meglumine should be added to the standard of care for the treatment of patients with ATTR-PN. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for liver transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis meglumine post-liver transplantation, tafamidis meglumine should be discontinued in patients who undergo liver transplantation. *Vyndaqel 61 mg:* Tafamidis should be added to the standard of care for the treatment of patients with transthyretin amyloidosis. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for organ transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis in organ transplantation, tafamidis should be discontinued in patients who undergo organ transplantation. Increase in liver function tests and decrease in thyroxine may occur (see "Undesirable effects"). *Vyndaqel 20 mg and 61 mg:* These medicinal products contain no more than 44 mg sorbitol in each capsule. The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account. The content of sorbitol in medicinal products for oral use may affect the bioavailability of other medicinal products for oral use administered concomitantly. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** In a clinical study in healthy volunteers, 20 mg tafamidis meglumine did not induce or inhibit the cytochrome P450 enzyme CYP3A4. In vitro tafamidis inhibits the efflux transporter BCRP (breast cancer resistant protein) with IC50=1.16 µM and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of this transporter (e.g. methotrexate, rosvastatin, imatinib) following a 20 mg tafamidis meglumine dose or a 61 mg/day tafamidis dose. Likewise, tafamidis inhibits the uptake transporters OAT1 and OAT3 (organic anion transporters) with IC50=2.9 µM and IC50=2.36 µM, respectively, and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of these transporters (e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). Based on *in vitro* data, the maximal predicted changes in AUC of OAT1 and OAT3 substrates were determined to be less than 1.25 for the tafamidis meglumine 20 mg dose or 61 mg/day tafamidis dose, therefore, inhibition of OAT1 or OAT3 transporters by tafamidis is not expected to result in clinically significant interactions. No interaction studies have been performed evaluating the effect of other medicinal products on tafamidis or tafamidis meglumine. Laboratory test abnormality: Tafamidis may decrease serum concentrations of total thyroxine, without an accompanying change in free thyroxine (T4) or thyroid stimulating hormone (TSH). This observation in total thyroxine values may likely be the result of reduced thyroxine binding to or displacement from transthyretin (TTR) due to the high binding affinity tafamidis has to the TTR thyroxine receptor. No corresponding clinical findings consistent with thyroid dysfunction have been observed. **Undesirable effects:** *Vyndaqel 20 mg:* **Summary of the safety profile:** The overall clinical data reflect exposure of 127 patients with ATTR-PN to 20 mg of tafamidis meglumine administered daily for an average of 538 days (ranging from 15 to 994 days). The adverse reactions were generally mild or moderate in severity. **List of adverse reactions:** Adverse reactions are listed below by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency categories using the standard convention: Very common (≥1/10), Common (≥1/100 to <1/10), and Uncommon (≥1/1,000 to <1/100). Within the frequency group, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Adverse reactions reported from the clinical programme in the list below reflect the rates at which they occurred in the Phase 3, double-blind, placebo-controlled study (Fx-005). Infections and infestations: Very Common: Urinary tract infection, Vaginal infection. Gastrointestinal disorders: Very Common: Diarrhoea, Upper abdominal pain. *Vyndaqel 61 mg:* **Summary of the safety profile:** The safety data reflect exposure of 176 patients with ATTR-CM to 80 mg (administered as 4 x 20 mg) of tafamidis meglumine administered daily in a 30-month placebo-controlled trial in patients diagnosed with ATTR-CM. The frequency of adverse events in patients treated with 80 mg tafamidis meglumine was generally similar and comparable to placebo. The following adverse events were reported more often in patients treated with tafamidis meglumine 80 mg compared to placebo: flatulence [8 patients (4.5%) versus 3 patients (1.7%)] and liver function test increased [6 patients (3.4%) versus 2 patients (1.1%)]. A causal relationship has not been established. Safety data for tafamidis 61 mg are not available as this formulation was not evaluated in the double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 study. **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 Federal Agency for Drugs and Health Products – Vigilance Department, Boîte Postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou (website: www.fagg.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be). **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** *Vyndaqel 20 mg:* EU/1/11/717/001, EU/1/11/717/002. *Vyndaqel 61 mg:* EU/1/11/717/003, EU/1/11/717/004. **Delivery:** On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 02/2020. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu/>.

Sommaire

7



FOCUS

Amyloïdose ou Amylose cardiaque: quand y penser?

10



RECHERCHE

Stimuler le système immunitaire contre le COVID-19

14



REGULATORY

Indisponibilités et ruptures: causes et solutions envisagées

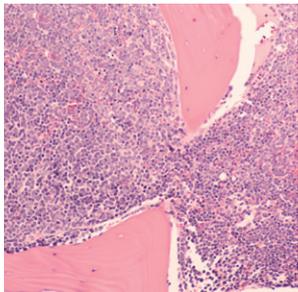
18



PROFESSION

La place de l'intelligence émotionnelle dans la relation de soins

21



CONGRESS

EHA 2020

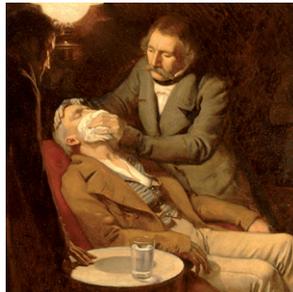
27



MALADIES RARES

ALAN: forte augmentation des consultations psychosociales

28



HISTOIRE DE LA MÉDECINE

L'anesthésie à l'éther

36



SORTIES

D'Evanescence & Within Temptation à Michel Sardou revisitant Guitry

37 **CONCOURS**

38 **CARTOON**

 Abonnez-vous à notre page **Facebook**
@SemperGDL

 Retrouvez sur www.mediquality.lu
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

- Syndrome métabolique
- Stéatose hépatique non-alcoolique
- Dyslipidémie
- Insulinorésistance
- Obésité



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.

Parce que souvent les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas...

...la nature nous offre **CITREX**



- => 2 comprimés par jour avec le petit déjeuner et le dîner
- => maintien d'une glycémie normale et d'un métabolisme énergétique normal

Disponible en pharmacie.
Distribué par AWT Luxembourg.
info@awt.lu



**Vous souhaitez des informations sur Citrex?
Vous souhaitez recevoir des échantillons?
Envoyez un simple mail à info@awt.lu**

Amyloïdose ou Amylose cardiaque: quand y penser?

L'amylose cardiaque est une affection méconnue souvent diagnostiquée tardivement. Nous faisons le point avec le Dr Pierre Troisfontaines, chef du service de cardiologie du CHR de la Citadelle, à Liège, et Past-President du Belgian Working Group on Heart Failure and Cardiac Function (BWGHF).

Nous avons évoqué dans notre précédente édition l'enregistrement européen du Vyndaqel®, premier médicament approuvé en Europe pour le traitement de la cardiomyopathie amyloïde à transthyréline.

Au Luxembourg en particulier, le diagnostic de cette affection est une priorité, en raison de sa prévalence plus élevée dans la population d'origine portugaise pour la forme héréditaire.

Dans la famille des amyloses

Les amyloses sont une famille d'affections systémiques dont le dénominateur commun est un repliement incorrect de protéines qui s'agglutinent en fibrilles amyloïdes qui vont s'accumuler dans divers tissus extracellulaires, dont le cœur. La présentation peut être très variable selon les organes

atteints, avec également parfois des présentations très frustes dans les premiers stades.

Dans les amyloses systémiques, on peut distinguer d'une part les amyloses à chaîne légère (AL), pour «*Amyloid light-chain (AL)*», liées principalement à des gammopathies monoclonales (MGUS), et les amyloses à transthyréline (ATTR), d'autre part.

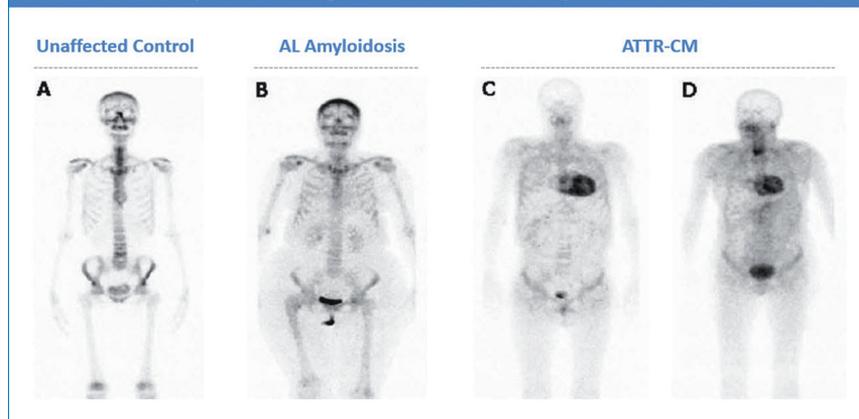
Dans les amyloses à transthyréline, on distingue deux formes: les formes séniles (ATTRwt), où l'on ne trouve pas de mutation du gène de la transthyréline, et les formes héréditaires, l'amylose familiale à transthyréline (hATTR (*hereditary transthyretin amyloidosis*)), autosomiques dominantes, associées à une mutation du gène de la transthyréline. Il existe également d'autres formes d'amy-



loses définies par la molécule incriminée (AFib, AA, AApO1,...).

Dans les amyloses à transthyréline (ATTR), on pourra observer des manifestations cardiaques précoces, ou plutôt frustes en fonction du type de mutation. Une des mutations les plus fréquentes (Val30M) est observée de façon plus importante dans les populations d'origine portugaise, et est associée à des manifestations neurologiques plus précoces, suivies d'une atteinte cardiaque dans un second temps.

The Spectrum of Nuclear Radiotracer on Cardiac Uptake among Patients and Healthy Individuals



Il est important d'indiquer que l'hATTR se présente souvent comme un phénotype mixte, avec certains patients principalement atteints de neuropathie (anciennement appelée polyneuropathie amyloïde familiale ou FAP), et d'autres présentant des symptômes essentiellement cardiaques (auparavant appelés cardiomyopathie amyloïde familiale ou FAC). Ces présentations cliniques sont à présent davantage décrites sous les noms respectifs d'amyloïdose hATTR avec polyneuropathie (hATTR-PN) et d'amyloïdose hATTR avec cardiomyopathie (hATTR-CM). Il existe au moins 100 variantes d'amylose hATTR.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Dans le cas de l'atteinte cardiaque, les patients peuvent se présenter avec des symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée...) et/ou des troubles conductifs et rythmiques fréquents à l'étage auriculaire (flutter et FA).

Dans le cas d'un tableau clinique d'insuffisance cardiaque (avec plaintes classiques d'essoufflement, fatigue inexplicable, rétention hydrosodée), ils présentent une fraction d'éjection préservée à l'échocardiographie.

La maladie se manifeste le plus souvent après l'âge de 60 ans, avec une

hypertrophie ventriculaire gauche inexplicable et une altération de la fonction diastolique. A l'électrocardiogramme, on pourra retrouver un microvoltage paradoxal.

Ce sont aussi des patients qui, en cas d'arythmie supraventriculaire comme une fibrillation auriculaire, tolèrent très mal l'arythmie qui aggrave encore le trouble du remplissage ventriculaire. Les troubles rythmiques ou de conduction (bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire ou encore flutter) sont par ailleurs fréquents, suite à l'atteinte des tissus nerveux myocardiques par les dépôts amyloïdes.

Population d'origine portugaise

Dans certaines régions du nord du Portugal, la maladie affecte une personne sur 538. C'est pourquoi, au Luxembourg, il faut être particulièrement attentif dans la population d'origine portugaise.

«La maladie se manifeste le plus souvent après l'âge de 60 ans, avec une hypertrophie ventriculaire gauche inexplicable et une altération de la fonction diastolique.»

Signes évocateurs

Le diagnostic passe par la vigilance du médecin généraliste et du cardiologue, devant un patient qui se plaint d'essoufflement, de fatigue, de syncopes ou qui présente un tableau d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Le diagnostic de cardiomyopathie amyloïde est difficile et souvent posé tardivement.

L'anamnèse est particulièrement importante pour des antécédents familiaux éventuels de maladie neurologique et/ou cardiaque évocatrice des mutations TTR.

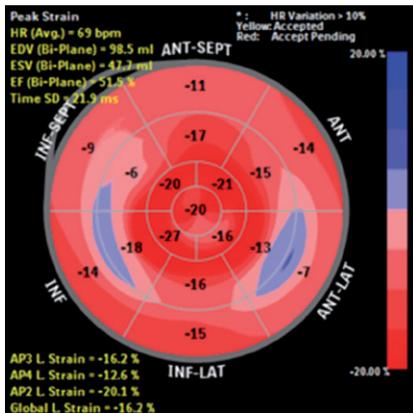
La recherche des manifestations extra-cardiaques avec des antécédents comme un canal lombaire étroit, une chirurgie de canal carpien sont également des éléments qui doivent attirer l'attention. Parmi les autres signes évocateurs, on peut citer une insuffisance chronotrope avec intolérance aux bêta-bloquants, que le médecin traitant aura pu noter, ou une dysautonomie végétative, comme une hypotension orthostatique, ou des troubles sensitifs au niveau des membres inférieurs.

Le patient peut présenter des symptômes gastro-intestinaux (alternance de constipation et de diarrhée, nausées et vomissements, satiété précoce...) mais également des signes cutanés et uro-génitaux (dysfonction érectile, rétention ou incontinence urinaire).

Si face à un tel tableau, le cardiologue observe la discordance entre l'échocardiographie et l'électrocardiogramme, ou d'autres signes tels qu'une pseudo-onde Q (onde Q sans coronaropathie), et des anomalies diverses à l'échocardiographie (épaississements valvulaires, aspect scintillant

«Des études en cours suggèrent que la combinaison de molécules avec des mécanismes d'action complémentaires pourrait avoir des effets bénéfiques complémentaires.»

du septum interventriculaire, épanchement péricardique, anomalies du strain VG globale avec l'aspect typique en cocarde, etc.), le tableau est clairement suspect.



Confirmation du diagnostic

L'IRM montre un rehaussement tardif du gadolinium au niveau du muscle cardiaque.

La scintigraphie osseuse aux diphosphonates ou au Technétium montre en cas d'amylose à transthyréline une fixation au niveau du muscle cardiaque. Des biopsies peuvent être effectuées, notamment au niveau cutané, du tissu adipeux abdominal ou des glandes salivaires, mais les faux négatifs sont fréquents.

La recherche d'une des mutations du gène TTR est également importante pour la forme héréditaire.

Rôle de «vigie» des médecins nucléaristes

Toute fixation anormale au niveau du muscle cardiaque à la scintigraphie osseuse doit attirer l'attention et inciter à adresser le patient au cardiologue pour un bilan cardiologique.

Importance du diagnostic précoce

Les premières études menées avec le Vyndaquel® avaient montré des améliorations de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle, notamment du périmètre de marche.

Récemment, l'étude ATTR-ACT, un essai clinique de phase 3, multicentrique, international, randomisé, en bras parallèles, contrôlé, versus placebo, a été publiée en août 2018 dans le NEJM, comparant l'effet du tafamidis versus placebo sur la mortalité toutes causes et le nombre d'hospitalisations de causes cardio-vasculaires après 30 mois de traitement.

Les analyses en sous-groupe en fonction de la forme de la maladie (héréditaire ou sauvage) et de la classe NYHA (classe I-II ou classe III) montrent une tendance à la réduction du critère primaire d'efficacité et de la mortalité dans le bras tafamidis par rapport au bras placebo.

Concernant les hospitalisations cardio-vasculaires, celles-ci sont également moins nombreuses dans le groupe tafamidis que dans le groupe placebo, excepté dans le sous-groupe des patients de la classe NYHA III.

Les résultats sont d'autant meilleurs que le diagnostic est posé tôt, car plus les dépôts amyloïdes se sont constitués au niveau tissulaire, plus il faudra de temps pour inverser la tendance. Et cette perspective est intéressante, car des études en cours suggèrent que la combinaison de molécules avec des mécanismes d'action complémentaires pourrait avoir des effets bénéfiques complémentaires. ■

*Dr Eric Mertens
d'après un entretien avec
le Dr Pierre Troisfontaines*

REGULATORY



Indisponibilités et ruptures: causes et solutions envisagées au Luxembourg

... problèmes de fabrication et de chaîne d'approvisionnement du fait de la délocalisation...

... quotas...

... commerce parallèle...

... politiques de remboursement des Etats membres...

La DPM ouvre une consultation pour affiner la visibilité des indisponibilités signalées par les pharmaciens et les grossistes, par l'industrie pharmaceutique et par les pays voisins.

...A LIRE EN PAGE 14

Votre partenaire en formation continue

AstraZeneca 

Stimuler le système immunitaire contre le COVID-19

Le rôle de l'alimentation et de la nutrition dans le contrôle des infections et des inflammations



Le Dr Torsten Bohn - chef du groupe de recherche «Nutrition et Santé» au Département de la santé de la population (DoPH) du Luxembourg Institute of Health (LIH) - Mohammed Iddir (docteur) et le Dr Alex Brito ont récemment publié un article examinant l'importance d'un état optimal de nutriments spécifiques et de constituants alimentaires pour aider à contrôler l'inflammation et le stress oxydant, renforçant ainsi le système immunitaire pendant la pandémie de COVID-19.

Dans cette interview, le Dr Bohn (TB) partage certains de ces aspects.

Dr Bohn, pourriez-vous nous en dire plus sur la maladie COVID-19 du point de vue du système immunitaire ?

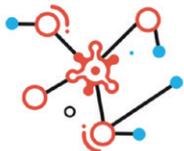
Dr Torsten Bohn: Depuis la découverte du nouveau virus du SRAS-CoV-2 et de la maladie COVID-19 qui en résulte, il est devenu de plus en plus clair que les complications associées à la pathologie - telles que la détresse

respiratoire aiguë, les complications cardiaques, la défaillance multi-organique, le choc septique et le décès - sont causées par une dérégulation du système immunitaire. Plus précisément, ces effets collatéraux seraient dus à une réaction excessive du système immunitaire inné, qui est la première ligne de défense de l'organisme lors d'une infection par un nouveau pathogène «inconnu». Cette réaction excessive est connue sous le nom de «choc cytokinique» ou de «tempête de cytokines», ce qui consiste en



Le Groupe de recherche «Nutrition et Santé» du Département de la santé de la population (DoPH) du LIH. De gauche à droite: Mohammed Iddir, Hanan Samouda, Torsten Bohn et Bernadette Leners.

une production anormalement forte de cytokines pro-inflammatoires et d'autres protéines immunitaires en réponse à la réplication virale dans les cellules hôtes, entraînant ainsi un état d'hyper-inflammation. En effet, l'hyper-inflammation, en particulier dans les poumons, est une caractéristique de nombreux patients atteints



«Certains nutriments peuvent contribuer à prévenir une inflammation excessive ou, au contraire, à la déclencher.»

de COVID-19, ce qui entraîne des dégâts sur les tissus sains et, dans le pire des cas, une insuffisance pulmonaire et une détresse respiratoire aiguë. Afin d'aider à prévenir l'infection et à minimiser les risques liés aux formes les plus graves de COVID-19, un système immunitaire fonctionnel et sain est primordial, et une alimentation adéquate et équilibrée est un déterminant important d'une réponse immunitaire optimale.

Pourriez-vous expliquer comment les mécanismes moléculaires de l'inflammation et du stress oxydatif sont liés au COVID-19 ?

TB: Le système immunitaire non spécifique ou inné agit comme un mécanisme de défense naturel et physiologique, fournissant une réponse immédiate contre les agents pathogènes. Les cellules appartenant à cette immunité innée, telles que les mastocytes, les macrophages et les neutrophiles, produisent et libèrent une pléthore de cytokines et de chimiokines pour activer d'autres cellules, orchestrant et augmentant ainsi les réponses immunitaires. Cette gamme de médiateurs solubles, comprenant par exemple le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), l'interféron- γ (IFN- γ), diverses interleukines et des protéines immunomodulatrices, déclenche une inflammation afin d'améliorer la réponse immunitaire. Cependant, des quantités excessives de cytokines pro-inflammatoires conduisent à une perturbation de l'homéostasie du stress oxydant. Le stress oxydant - un déséquilibre entre les molécules oxydantes, telles que les espèces réactives de l'oxygène (ERO), et les enzymes antioxydantes telles que le glutathion et la superoxyde dismutase (SOD) - est un mécanisme

qui peut aider à protéger contre les micro-organismes envahisseurs.

Néanmoins, en présence d'une production excessive de cytokines, comme celle déclenchée par le virus SRAS-CoV-2, l'homéostasie altérée du stress oxydant conduit à une quantité extrême d'ERO et d'autres agents oxydants, entraînant un état accru de stress oxydant. Cela provoque des effets indésirables documentés, tels que la dégradation des protéines et de l'ADN, la rupture des membranes cellulaires et, par conséquent, une augmentation de l'inflammation, causant finalement une perte de fonction cellulaire comme des dégâts endothéliaux. Les dégâts endothéliaux et l'inflammation semblent jouer un rôle essentiel dans COVID-19. En effet, les patients dans les unités de soins intensifs qui sont atteints de formes sévères de COVID-19 ont montré des taux plasmatiques élevés de plusieurs cytokines, telles que l'IL-2, l'IL-7, l'IL-10 et le TNF- α , suggérant une «tempête de cytokines» et entraînant une hyper-inflammation ainsi que des réactions potentiellement fatales, telles que l'insuffisance respiratoire et la défaillance multi-organique.

Comment le régime alimentaire influence-t-il le système immunitaire et le risque d'infection ?

TB: Le système immunitaire est étroitement lié à de multiples mécanismes de régulation physiologiques, tels que le système endocrinien, la régulation métabolique, le rythme circadien, ainsi que l'utilisation des nutriments. Les altérations alimentaires et les facteurs nutritionnels en particulier peuvent avoir un impact important sur les premiers niveaux d'inflammation chronique légère, ainsi que sur les risques

et les symptômes des infections virales. En effet, certains nutriments peuvent contribuer à prévenir une inflammation excessive ou, au contraire, à la déclencher. De même, certains nutriments peuvent renforcer le système immunitaire mais aussi l'affaiblir. Par exemple, si nous regardons les pays peu industrialisés, la population est généralement plus susceptible aux infections en raison de l'apport faible en protéines, c'est-à-dire en dessous de l'apport généralement recommandé, qui est de 0,8 g/kg/jour. En effet, les protéines sont cruciales pour la production d'anticorps et pour le fonctionnement de la barrière muqueuse intestinale, entre autres, et donc pour le bon fonctionnement du système immunitaire. De plus, l'état protéique affecte également l'efficacité des vaccinations, la réponse immunitaire étant généralement plus faible dans des conditions d'insuffisance protéique. Concernant les autres macronutriments, les glucides simples (sucre), l'amidon et les graisses saturées sont également connus pour leur effet inflammatoire. Il est intéressant de noter qu'un indice inflammatoire alimentaire a justement été développé pour évaluer la capacité de l'alimentation à réduire l'état inflammatoire, démontrant davantage le lien clair entre l'inflammation, l'alimentation, les maladies chroniques ainsi que les infections virales. Ces considérations sont particulièrement pertinentes pendant la crise actuelle de COVID-19. En effet, le régime alimentaire peut jouer un rôle important dans la promotion de la santé globale pendant cette période de restrictions nationales.

Plus précisément, quels sont les rôles des principaux constituants alimentaires dans la modulation de la réponse immunitaire en présence d'une infection COVID-19 ?

TB: Il existe deux catégories principales de constituants alimentaires qui pourraient avoir une influence sur le stress

oxydant et l'inflammation, et donc sur la réaction de l'organisme aux infections telles que COVID-19. Il s'agit des nutriments, qui comprennent des composés essentiels tels que les minéraux et les vitamines, et des non-nutriments, tels que les fibres alimentaires et les composés phytochimiques. Les vitamines E et C sont parmi les principales molécules antioxydantes, qui aident à maintenir un équilibre sain d'ERO et à contrôler le stress oxydant et l'inflammation. Plusieurs études, y compris des méta-analyses, ont montré les effets bénéfiques de la vitamine C pour atténuer les effets du rhume, ainsi que la capacité de la vitamine E à réduire les risques de développer une pneumonie et des complications pulmonaires. De même, la vitamine D est essentielle au fonctionnement des lymphocytes T et a été mentionnée pour sa capacité à réduire le risque de grippe et de COVID-19, ainsi que la mortalité associée. Fait intéressant, il a été démontré que la vitamine D interfère avec la liaison du virus SRAS-CoV-2 au récepteur d'entrée cellulaire ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), réduisant ainsi le nombre de particules virales qui pourraient se fixer à ACE2 et pénétrer dans la cellule.

En effet, une récente étude rétrospective sur de nombreux cas confirmés de COVID-19 en Indonésie a indiqué que des patients plus âgés de sexe masculin avec des conditions préexistantes et des niveaux insuffisants de vitamine D étaient presque 13 fois plus susceptibles de succomber à la maladie. Bien que cela ne prouve pas une relation causale, c'est néanmoins une découverte très intéressante.

Les oligo-éléments ou micro-minéraux, tels que le zinc et le sélénium, sont des constituants d'enzymes antioxydantes telles que la SOD ou la glutathion-peroxydase, respectivement, qui maintiennent, entre autres, l'homéostasie oxydative. Un manque de

«Un intestin sain pourrait contribuer à empêcher l'infiltration du SRAS-CoV-2 dans la paroi intestinale.»

ces substances peut entraîner une accumulation toxique d'ERO et a été associé à une durée plus longue des symptômes du rhume et à un risque accru de complications des infections des voies respiratoires.

Quant aux fibres alimentaires, elles ont un effet bénéfique puisque le microbiome intestinal les fermente, générant ainsi des acides gras à chaîne courte aux propriétés anti-inflammatoires, comme le butyrate. De plus, les fibres contribuent à une muqueuse intestinale plus forte et à une barrière plus puissante contre les agents pathogènes. Comme COVID-19 a également été associé à des problèmes gastro-intestinaux, un intestin sain pourrait contribuer à empêcher l'infiltration du SRAS-CoV-2 dans la paroi intestinale.

Les acides gras jouent également un rôle important dans la modulation du système immunitaire. Certains acides gras essentiels tels que les oméga-3 comme ceux provenant du poisson et des fruits de mer ont de puissants effets anti-inflammatoires, car ils sont transformés en lipides appelés résolvines, qui contrecarrent l'action des composés pro-inflammatoires dérivés des acides gras oméga-6, comme les prostaglandines. Un déséquilibre des acides gras, comme par exemple un rapport élevé d'acides gras saturés par rapport aux acides gras insaturés ou d'oméga-6 par rapport aux acides gras oméga-3, peut avoir des implications importantes pour l'homéostasie du système immunitaire, provoquant une inflammation excessive et favorisant des réactions allergiques, auto-immunes et métaboliques.

Enfin, les composés phytochimiques tels que les polyphénols et les caroté-

noides ont la capacité d'interagir avec des facteurs de transcription tels que NF- κ B et Nrf-2, qui sont respectivement des maîtres-régulateurs de l'inflammation et du stress oxydant. Ces composés phytochimiques, abondants dans les régimes à base de plantes, peuvent donc contribuer à réguler à la baisse les réactions inflammatoires et la production d'ERO, en affectant directement l'expression des gènes et en régulant à la hausse la production de molécules antioxydantes.

Quelles sont les implications de ces résultats du point de vue du patient et dans le contexte clinique ?

TB: Pendant le confinement, les gens ont été plus restreints en termes de mouvement, mais aussi d'un point de vue nutritionnel. En effet, les régimes alimentaires ont eu tendance à devenir plus limités et déséquilibrés en raison de problèmes de disponibilité des aliments, mais aussi en raison de facteurs psychologiques tels que le stress et l'anxiété, qui auraient pu modifier les habitudes alimentaires vers des aliments à haute valeur énergétique et plus «réconfortants».

Il est donc important de maintenir un état nutritionnel optimal pour s'assurer que le système immunitaire est suffisamment réactif pour monter une réponse efficace contre les agents pathogènes tels que le SRAS-CoV-2, tout en évitant simultanément l'hyper-inflammation et le stress oxydant excessif, ce qui peut conduire à des complications liées au COVID-19. Cela est particulièrement pertinent pour les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, de diabète de type 2 et d'obésité, entre autres, car ces conditions sont déjà caracté-



COVID-19

Guide Alimentaire



AVANT D'ALLER AU SUPERMARCHÉ



MESURES PREVENTIVES ET SECURITE ALIMENTAIRE



MANGEZ SAINEMENT



CONSEILS POUR ECONOMISER DE LA NOURRITURE ET DE L'ARGENT



FAITES DE L'EAU DU ROBINET VOTRE BOISSON PREFEREE



BONNE HUMEUR AU MENU



CONSERVATION DES ALIMENTS



GOUTER EQUILIBRE



LUXEMBOURG INSTITUTE OF HEALTH
NUTRITION AND HEALTH RESEARCH GROUP
Hanen Samouda, Sofia Sosa Fernandez Del Campo, Alex Brito, Mohammed Iddir, Giulia Dingo, Bernadette Leners, Torsten Bohn
COMMUNICATION OFFICER,
DEPARTMENT OF POPULATION HEALTH
Sandrine Lavalle



ASSOCIATION NATIONALE DES DIÉTÉTICIENS DU LUXEMBOURG
Nathalie Weber, Sofia Rodrigues, Stéphanie Rosquin



MONDORF DOMAINE THERMAL, LUXEMBOURG
Lis Muller



RAWR AGENCY
Patsy Canto Solares, José A. León Pino

Le «Guide alimentaire COVID-19», développé par le groupe «Nutrition et Santé» du LIH en collaboration avec l'ANDL et le Centre Thermal et de Santé Mondorf.

sées par une inflammation systémique chronique et un système immunitaire dérégulé, augmentant ainsi le risque d'une infection sévère au COVID-19 et de complications qui en découlent. Les patients atteints de COVID-19 et tous les sujets intéressés peuvent obtenir des informations nutritionnelles pratiques auprès de plusieurs sources, dont l'OMS, les applications mobiles et l'Association nationale des diététiciens du Luxembourg (ANDL). Notre groupe «Nutrition et Santé» a également publié un «Guide alimentaire COVID-19¹» dédié au grand public, en collaboration avec des diététiciennes de l'ANDL et du

Centre Thermal et de Santé Mondorf. Ce travail a été coordonné par le Dr Hanen Samouda et Sofia Sosa Fernandez Del Campo.

D'un point de vue clinique, il est important de noter que les effets et les rôles des différents composants alimentaires doivent être examinés à la fois individuellement et sous un angle plus global, compte tenu de la complexité des interactions entre les nutriments individuels. Cela permettrait aux cliniciens de déterminer et de mesurer le statut nutritionnel des patients atteints de COVID-19 à partir

du plasma, ce qui les aiderait à décider de prescrire des compléments alimentaires spécifiques ciblés en cas de présence de déséquilibre ou de niveaux anormalement bas. Cependant, alors que les compléments alimentaires anti-inflammatoires et antioxydants peuvent être bénéfiques pour certaines personnes lors d'épisodes tels que la «tempête de cytokines» liée au COVID-19, l'administration de doses élevées et non physiologiques de ces composés isolés dans des conditions de santé normales doivent être examinées avec prudence, afin de ne pas réduire les réactions immunitaires naturelles. De même, il peut être nécessaire d'adapter la prise de compléments au profil de santé du patient. Par exemple, il a été démontré que la prise de complément en caroténoïdes (bêta-carotène) à des concentrations non physiologiques a un effet cancérigène chez les fumeurs et les sujets exposés à l'amiante.

Pour conclure, bien que les preuves du rôle des composants alimentaires dans l'atténuation ou l'aggravation des effets de l'infection COVID-19 n'en soient qu'à leurs débuts, ces résultats fournissent déjà une base intéressante pour des recherches plus approfondies sur ce sujet et semblent avoir le potentiel d'une stratégie adjuvante pour lutter contre le COVID-19. ■

L'article scientifique a été publié le 27 mai 2020 dans la revue Nutrients, avec le titre complet Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis (Renforcer le système immunitaire et réduire l'inflammation et le stress oxydant par l'alimentation et la nutrition: considérations pendant la crise du COVID-19).

Référence:
1. <https://sites.lih.lu/nutrihealth-group/covid-19/covid-19-food-guide/>



Indisponibilités et ruptures: causes et solutions envisagées



La pandémie de Covid-19 a projeté sous les feux des projecteurs la problématique des pénuries redoutées en différents médicaments. Le problème est toutefois autant structurel que conjoncturel, et depuis plusieurs années, au Luxembourg comme ailleurs, les autorités de la santé de penchent sur cette menace pour la continuité des soins.

Dr Eric Mertens

En France, Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé, a présenté en 2019 une feuille de route «Pour mieux prévenir, gérer et informer les patients et les professionnels de santé» pour répondre aux légitimes attentes des patients.

Cette feuille de route est construite autour de 28 actions regroupées en 4 axes:

- Promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs: du professionnel de santé au patient.
- Lutter contre les pénuries de médicaments par des nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament.
- Renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments.

- Mettre en place une nouvelle gouvernance nationale en instaurant un comité de pilotage chargé de la stratégie de prévention et de lutte contre les pénuries de médicaments.

Les évidences

Cette feuille de route est disponible en consultation sur le site internet du Ministère des Solidarités et de la Santé, mais nous en relèverons quelques points qui attirent d'emblée l'attention, à titre d'exemples:

- identifier les sites de production de principes actifs
- sécuriser l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement sans oublier les procédures d'achat hospitalier avec une attention particulière sur la qualité des prévisions concernant les quantités achetées
- imposer un cadre nouveau aux la-

boratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments ayant déjà fait l'objet de ruptures

- sécuriser l'approvisionnement en médicaments avec notamment une extension du recours aux appels d'offres avec plusieurs attributaires
- mieux prendre en compte le prix de revient industriel, notamment pour les médicaments anciens indispensables et sans alternative

Souveraineté au niveau européen

Le corps médical sera intéressé par le fait que la feuille de route pose que la réponse aux pénuries de médicaments ne peut être uniquement nationale. La prévention et la lutte contre les pénuries doit dès lors faire l'objet d'une stratégie européenne, intégrant notamment une harmonisation des réglementations.

Enfin, des solutions innovantes et des mesures d'incitations financières et fiscales en faveur du maintien ou de la relocalisation de sites de production en Europe devront faire l'objet de discussions en regard de la nécessaire sécurisation de l'approvisionnement en médicaments. ■

Analyse du secteur

Dans le même temps, dans un rapport conjoint édité en décembre 2019, les stakeholders de la chaîne du médicament dressaient un inventaire des différentes causes qui peuvent être à l'origine des indisponibilités et ruptures.

Les causes réglementaires

Deux exemples concrets: le délai de renouvellement d'une AMM invalidée pour une cause administrative, ou encore des exigences nationales spécifiques, comme un conditionnement différent.

Les causes liées à la production

Capacité de production insuffisante de certains fabricants, catastrophes naturelles, délais de production, soucis liés aux GMP (bonnes pratiques de fabrication), pics ponctuels de la demande, etc.

Les causes d'ordre économique

Spécificités du marché local, politiques de prix ne permettant pas d'ajuster les prix afin de refléter les hausses des coûts de production, généralisation du système des tenders, poussant le prix vers le bas, etc.

Les causes liées à la chaîne d'approvisionnement

Les quotas de livraison appliqués pour certains pays par les laboratoires pharmaceutiques peuvent poser des problèmes aux distributeurs nationaux.

Les **stakeholders de l'industrie pharmaceutique et de la distribution** préconisent une série de pistes afin de limiter les risques d'indisponibilités des médicaments:

- Harmoniser et surveiller les pénuries de médicaments au niveau de l'Union Européenne.
- Créer des incitants réglementaires pour les médicaments essentiels à bas prix.
- Permettre une flexibilité réglementaire et améliorer l'efficacité de la réglementation afin d'atténuer les pénuries.
- Assurer la stabilité et la durabilité du marché.



Des stakeholders tous regroupés

Pour rédiger ce rapport, une série très large d'associations coupes, qui ont toutes la problématique des indisponibilités parmi leurs priorités, se sont mises, ensemble, autour de la table:

L'AESGP

L'Association of the European Self-Care Industry, qui représente les fabricants de médicaments en délivrance libre, de compléments alimentaires et de dispositifs médicaux destinés aux patients en Europe.

L'EAEPIC

La European Association of Euro-Pharmaceutical Companies, qui fédère l'industrie européenne de la distribution parallèle de produits pharmaceutiques sous licence, soit 100 entreprises de 23 pays engagées dans la distribution parallèle dans l'Espace économique européen.

L'EFPIA

La Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques

(EFPIA), qui représente l'industrie pharmaceutique en Europe à travers l'adhésion directe de 33 associations nationales et de 40 entreprises pharmaceutiques, soit l'industrie pharmaceutique innovante.

Le GIRP

Le Groupement International de la Répartition Pharmaceutique, qui représente les associations nationales de plus de 750 grossistes pharmaceutiques desservant 34 pays européens.

Le GPIE

Le Groupement des Pharmaciens de l'Industrie en Europe, est une association européenne représentant les organisations professionnelles na-

tionales de pharmaciens employés dans l'industrie pharmaceutique ou les industries connexes des États membres de l'Union européenne, de l'Espace économique européen, ou des pays européens ayant un accord de reconnaissance mutuelle avec l'Union européenne sur le contrôle de conformité des médicaments réglementés.

Medicines for Europe

Anciennement l'Association européenne des médicaments génériques (EGA), dont l'objectif est de représenter l'industrie émergente des médicaments génériques, et qui se développera par la suite pour inclure les médicaments biosimilaires.

Vaccines Europe

Un groupe spécialisé dans les vaccins au sein de l'EFPIA, qui fédère les grandes entreprises innovantes de recherche sur les vaccins opérant en Europe ainsi que des petites et moyennes entreprises. ■

L'avis du GIRP

Pour le pharmacien, l'interlocuteur en cas de pénurie est souvent le grossiste. Hélas, les grossistes sont généralement tributaires eux-mêmes de ce qui leur est livré. Selon le président du GIRP, Bernd Grabner, plus de 60% des pénuries sont dues à des soucis de production, plus 27% à des décisions commerciales et 2% seulement à des importations/exportations parallèles.

Le 16 novembre 2019, le GIRP (Groupement International de la Répartition Pharmaceutique) résumait également comme suit les mécanismes en cause «*qui sont nombreux et comprennent des aspects techniques, qualitatifs et les problèmes économiques au niveau de la fabrication, le manque d'investissement dans les capacités de production, les prix trop bas, des demandes inattendues et des ruptures d'approvisionnement*».

Le GIRP recommande d'établir une liste des pénuries de médicaments et un système d'alerte précoce impliquant tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement, des fabricants, des grossistes, des pharmaciens aux prescripteurs et aux autorités nationales compétentes, sur les pénuries existantes et prévues.

Selon le GIRP, la législation devrait prévoir et dûment ap-

pliquer un droit vérifiable d'approvisionnement pour les grossistes, de sorte que les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché assurent une fourniture continue et appropriée, permettant de répondre aux besoins des patients dans les États membres. Des stocks de sécurité supplémentaires pour les médicaments essentiels devraient également être constitués au niveau national.

Qu'est-ce que le GIRP?

Le GIRP est l'association coupole qui chapeaute les distributeurs en Europe. Les membres du GIRP emploient plus de 140.000 personnes et distribuent chaque année environ 15 milliards d'emballages de médicaments ainsi qu'une large gamme de produits de santé. La société HANFF représente le Groupement des Grossistes Répartiteurs Luxembourgeois en Produits Pharmaceutiques au sein du GIRP.

Et au Luxembourg?

Nous avons interrogé le Dr Anna Chioti, MD, MPH, 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, sur les initiatives qui seront mises en place au sein de la Division de la Pharmacie et des Médicaments.

Dr Chioti: «Les indisponibilités qui touchent le Luxembourg sont bien entendu dépendantes des tensions sur le marché européen et global des médicaments.

D'une manière générale, les principaux facteurs de pénurie sont liés aux problèmes de fabrication et de chaîne d'approvisionnement du fait de la délocalisation des sites de fabrication dans des pays tiers, mais ont aussi des raisons économiques, telles que les quotas de la part de l'industrie, le commerce parallèle et les politiques de remboursement des États membres.

La Division de la Pharmacie et des Médicaments participe aux travaux de la task force Chefs des agences des médicaments/Agence européenne des médicaments sur la disponibilité, qui pilote actuellement un projet

d'échange d'informations sur les pénuries de médicaments entre les autorités compétentes.

La Commission réfléchit en ce moment à des mesures supplémentaires pour remédier aux pénuries au-delà de l'actuelle obligation légale de l'industrie pharmaceutique de garantir l'approvisionnement en médicaments mis sur le marché. Une étude sera lancée afin de fournir des données sur les causes profondes des pénuries de médicaments, d'évaluer les obligations juridiques actuelles de garantir la continuité de l'approvisionnement et d'identifier et de comparer les éventuelles actions futures susceptibles de répondre aux risques de pénurie.

Par ailleurs, au niveau national, nous allons démarrer cet été une consulta-



tion des parties prenantes pour affiner notre visibilité des indisponibilités signalées par les pharmaciens et les grossistes, par l'industrie pharmaceutique et par nos voisins dont nous dépendons pour notre approvisionnement. Notre volonté est de dresser un aperçu en temps réel des indisponibilités et de renseigner des alternatives aux médecins et à leurs patients via une plateforme similaire à Pharma-Statut, une application développée par l'agence belge et qui recueille des informations sur la disponibilité des médicaments en Belgique. Vu que près de 90% de nos médicaments proviennent du marché belge, nous sommes actuellement en discussion avec nos collègues de l'AFMPS pour nous greffer sur cette solution.» ■

Lynparza®		Prix ex-usine TVA excl.
100mg	112 cpsr	€ 4980,00
150mg	112 cpsr	€ 4980,00



LYNPARZA®, le premier PARPi, approuvé comme traitement d'entretien de première ligne pour les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé nouvellement diagnostiqué avec mutation BRCA* (1-4)

* les patients inclus avec mutation BRCA germinale ou somatique.

Références : 1. Lynparza® 100 mg et 150 mg film-coated tablets. Summary of Products Characteristics. April 2020; 2. Lynparza® 50 mg hard capsules. Summary of Product Characteristics. April 2020; 3. Zejula 100 mg hard capsules. Summary of Product Characteristics. TESARO Bio Netherlands B.V. Amsterdam, Netherlands. June 2020; 4. Rubraca film-coated tablets. Summary of Products Characteristics. Clovis Oncology UK Ltd. Cambridge, United Kingdom. June 2019.

INFORMATIONS ESSENTIELLES : 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'olaparib. **Excipients à effet notable :** Ce médicament contient 0,24 mg de sodium par comprimé de 100 mg et 0,35 mg de sodium par comprimé de 150 mg ; c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients » du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés ; Comprimé jaune à bande foncée, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP100 » sur une face et lisse sur l'autre face. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés ; Comprimé vert à gris-vert, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP150 » sur une face et lisse sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES : 4.1. Indications thérapeutiques. Cancer de l'ovaire :** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le : • traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine ; • traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. **Cancer du sein :** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 dans le cancer du sein ne sont actuellement pas disponibles. Une consultation génétique concernant les patients testés pour les mutations des gènes BRCA1/2 doit être effectuée conformément aux réglementations locales. **Posologie :** Lynparza se présente en comprimés de 100 mg et 150 mg. La dose recommandée de Lynparza est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose. Les patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine (PSR) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de la dernière dose de leur schéma de traitement à base de platine. **Durée de traitement, Traitement d'entretien de première ligne pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé ayant une mutation du gène BRCA :** Les patientes peuvent poursuivre le traitement jusqu'à progression radiologique de la maladie, jusqu'à toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de la maladie après 2 ans de traitement. Les patients présentant des signes de la maladie à 2 ans ou plus, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement, peuvent être traités au-delà de 2 ans. **Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine :** Pour les patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif récidivant sensible au platine, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable. Il n'existe pas de données d'efficacité ou de sécurité sur un re-traitement d'entretien par Lynparza après une première ou une nouvelle rechute chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ou sur un re-traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP). **Différences importantes de posologie entre Lynparza comprimés et gélules :** Lynparza comprimés (100 mg et 150 mg) ne doit pas être substitué par Lynparza gélules (50 mg) sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation. Par conséquent, les recommandations posologiques spécifiques à chaque formulation doivent donc être suivies. **Obli d'une dose :** Si un patient oublie une dose de Lynparza, il doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu. **Adaptations de la dose lors d'effets indésirables :** Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (voir rubrique « Effets indésirables »). La réduction de dose recommandée est de 250 mg (un comprimé de 150 mg et un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 500 mg). Si une nouvelle réduction de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) est recommandée. **Adaptations de la dose lors de la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4 :** L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 100 mg (un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg). Si un inhibiteur modéré du CYP3A4 doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 150 mg (un comprimé de 150 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg) (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » du RCP). **Populations particulières. Patients âgés :** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés. Les données cliniques sont limitées chez les patients âgés de 75 ans et plus. **Insuffisance rénale :** Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min, la dose recommandée de Lynparza est de 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP). Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clearance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min). Lynparza n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clearance de la créatinine ≤ 30 ml/min) car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients. Lynparza peut être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel. Chez ces patients, la fonction rénale et les événements indésirables doivent être surveillés étroitement. **Insuffisance hépatique :** Lynparza peut être administré chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classification de Child-Pugh A ou B) sans ajustement de dose (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP). Lynparza n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C), car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients. **Patients non caucasiens :** Les données cliniques disponibles chez les patients non caucasiens sont limitées. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base de l'appartenance ethnique (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Lynparza est utilisé par voie orale. Les comprimés de Lynparza doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, écrasés, dissous ni divisés. Les comprimés de Lynparza peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients » du RCP. Allaitement pendant le traitement et pendant un mois après la dernière prise (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP). **4.4 Effets indésirables.** **Résumé du profil de sécurité :** Le traitement par Lynparza en monothérapie a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques chez les patients recevant Lynparza en monothérapie ($\geq 10\%$) étaient des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie, une dyspnée, une douleur céphalique, une dysgueusie, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses, une douleur abdominale haute, une toux, une dyspnée, une anémie, une neutropénie, une thrombocytopénie et une leucopénie. Les effets indésirables de grade ≥ 3 survenus chez $> 2\%$ des patients étaient une anémie (16 %), une neutropénie (6 %), une fatigue/asthénie (6 %), une leucopénie (3 %), une thrombocytopénie (2 %) et des vomissements (2 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions de dose étaient l'anémie (13,9 %), les vomissements (7,1 %), les nausées (6,8 %), la fatigue/asthénie (6,1 %) et la neutropénie (6,8 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (1,3 %), la nausée (0,8 %) et la thrombocytopénie (0,5 %). **Liste tabulée des effets indésirables :** Le profil de sécurité est basé sur les données poolées de 1 826 patients atteints de tumeurs solides et traités par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques à la dose recommandée. Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patients traités par Lynparza en monothérapie où l'exposition des patients au traitement est connue. Les effets indésirables médicamenteux sont listés par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA, plus par termes préférentiels MedDRA dans le Tableau 1. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont présentés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables. [Classe de systèmes d'organes selon MedDRA : Effets indésirables]. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE : Très fréquent : Anémie ; Neutropénie ; Thrombocytopénie ; Leucopénie ; Fréquent : Leucopénie ; Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Très fréquent : Anémie ; Fréquent : Neutropénie ; Trombocytopénie ; Leucopénie ; Peu fréquent : Lymphopénie ; Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE : Fréquent : Eruption cutanée ; Peu fréquent : Hypersensibilité ; Dermatite ; Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE : Très fréquent : Diminution de l'appétit ; Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Peu fréquent : Diminution de l'appétit ; Affections du système nerveux : Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE : Fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalée ; Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Peu fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalée ; Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE : Très fréquent : Toux ; Dyspnée ; Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Fréquent : Toux ; Affections gastro-intestinales : Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE : Très fréquent : Vomissements, Diarrhée, Nausées, Dyspepsie, Douleur abdominale haute ; Fréquent : Stomatite ; Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Fréquent : Vomissements, Diarrhée, Nausées ; Peu fréquent : Stomatite ; Douleur abdominale haute ; Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE : Très fréquent : Fatigue (y compris asthénie) ; Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Fréquent : Fatigue (y compris asthénie) ; Investigations : Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE : Fréquent : Augmentation de la créatinémie ; Peu fréquent : Augmentation du volume globulaire moyen ; Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Peu fréquent : Augmentation de la créatinémie ; Anémie inclut les termes macrocytaire, érythrocytaire, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, anémie normochrome, anémie normocytaire et diminution du nombre de globules rouges ; Neutropénie inclut les PT suivants : agranulocytose, neutropénie fébrile, diminution du nombre de granulocytes, granulocytopenie, neutropénie idiopathique, neutropénie, infection neutropénique, sepsis neutropénique et diminution du nombre de neutrophiles ; Thrombocytopénie inclut les PT suivants : diminution du nombre de plaquettes, diminution de la production de plaquettes, diminution du plaquettocté et thrombocytopénie ; Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs ; Lymphopénie inclut les PT suivants : diminution du nombre de lymphocytes B, diminution du nombre de lymphocytes, lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes T ; Toux inclut les PT suivants : toux et toux productive ; Éruption cutanée inclut les PT suivants : éruption avec exfoliation, érythème généralisé, éruption, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse ; Hypersensibilité inclut les PT suivants : hypersensibilité médicamenteuse et hypersensibilité ; Dermatite inclut les PT suivants : dermatite, dermatite allergique et dermatite atopique ; Dyspnée inclut les PT suivants : dyspnée et dyspnée ; Stomatite inclut les PT suivants : ulcère aphteux, ulcération buccale et stomatite ; Description d'effets indésirables sélectionnés. **Toxicité hématologique :** L'anémie et les autres toxicités hématologiques étaient généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), toutefois, des événements indésirables de grade CTCAE 3 et plus ont également été rapportés. L'anémie a été l'effet indésirable de grade CTCAE ≥ 3 le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques. Le délai médian d'apparition de l'anémie était d'environ 4 semaines (environ 7 semaines pour les événements de grade CTCAE ≥ 3). L'anémie a été prise en charge par des interruptions de traitement et des réductions de dose (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »), et, le cas échéant, par des transfusions sanguines. Dans les études cliniques utilisant la formulation en comprimés, l'incidence de l'anémie était de 38,8 % (17,4 % de grade CTCAE ≥ 3) et les incidences des interruptions de traitement, des réductions de dose et des arrêts de traitement en raison de l'anémie étaient respectivement de 15,7 %, 10,8 % et 1,9 % ; 20,9 % des patientes traitées par l'olaparib ont eu besoin d'une ou plusieurs transfusions sanguines. Une relation exposition-réponse entre l'olaparib et la diminution de l'hémoglobine a été démontrée. Dans les études cliniques avec Lynparza, des variations (diminutions) des paramètres hématologiques ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport aux valeurs initiales ont été observées aux incidences suivantes : 5 % pour le nombre de lymphocytes, 5 % pour le nombre de plaquettes, 30 % pour le nombre de granulocytes et 20 % pour le nombre de leucocytes (les 5 sont tous arrondis). Une augmentation du volume globulaire moyen (VGM) des érythrocytes, de valeurs initiales faibles ou normales jusqu'à 1 ou normales jusqu'à 4 valeurs supérieures à la LSN a été observée à une incidence d'environ 55 %. À l'arrêt du traitement, ce paramètre semblait se normaliser. L'élevation du VGM ne semblait pas avoir de conséquence clinique. La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement en fonction des changements cliniquement significatifs des paramètres au cours du traitement qui pourraient nécessiter une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP). **Autres résultats biologiques :** Dans les études cliniques avec Lynparza, l'incidence des variations (augmentations) de la créatinémie ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport à la valeur initiale était d'environ 10 %. Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation médiane de la créatinémie jusqu'à 23 % par rapport à la valeur initiale, restant stable dans le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquences cliniques apparentes. À l'inclusion, 90 % des patients avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 1.

Toxicités gastro-intestinales : Les nausées ont généralement été rapportées très tôt, avec une apparition au cours du premier mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patients. Les vomissements ont été rapportés tôt, avec une apparition au cours des deux premiers mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patients. Les nausées et les vomissements étaient intermittents chez la majorité des patients et peuvent être pris en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement antémétique. Une prophylaxie antémétique n'est pas requise. Dans le traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire, les patientes ont présenté des nausées (7 % avec l'olaparib, 33 % avec le placebo), des vomissements (40 % avec l'olaparib, 15 % avec le placebo), une diarrhée (34 % avec le placebo) et une dyspepsie (17 % avec l'olaparib, 12 % avec le placebo). Les nausées ont entraîné l'arrêt du traitement chez 2,3 % des patientes traitées par l'olaparib (grade CTCAE 2) et 0,8 % des patientes traitées par placebo (grade CTCAE 1), 0,8 % et 0,4 % des patientes traitées par l'olaparib ont interrompu le traitement en raison de vomissements et de dyspepsie de bas grade (grade CTCAE 2), respectivement. Aucune patiente traitée par olaparib ou placebo n'a arrêté son traitement en raison de diarrhée. Aucune patiente traitée par placebo n'a interrompu son traitement en raison de vomissements ou de dyspepsie. Les nausées ont entraîné une interruption de dose et des réductions de dose chez 14 % et 4 %, respectivement, des patientes traitées par l'olaparib. Les vomissements ont entraîné l'interruption du traitement chez 10 % des patientes traitées par l'olaparib ; aucune patiente traitée par l'olaparib n'a présenté de vomissements entraînant une réduction de la dose. **Population pédiatrique :** Aucune étude n'a été menée chez les patients pédiatriques. **Autres populations particulières :** Des données de sécurité limitées sont disponibles chez les personnes âgées (âge ≥ 75 ans) et les patients non caucasiens. **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 recommandés et des produits de santé, Direction de santé, Division de surveillance, Boîte postale 07, B-1000 Bruxelles, Belgique. Site internet : www.afms.be - e-mail : adversereactions@afms.be - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biostatistique (B5B), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex, Tél. : (+33) 3 83 65 80 85 / Fax : (+33) 3 83 66 61 33 - E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou : Direction de la Santé - Division de la Santé et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592 - Fax : (+352) 2479 5615 - E-mail : pharmacovigilance@ms.atsl.li. Lien pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/14/959/002, EU/1/14/959/004, EU/1/14/959/005. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 04-2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

La place de l'intelligence émotionnelle dans la relation de soins

L'intelligence émotionnelle (IE) permet au soignant d'adopter un comportement adapté quelle que soit la relation de soins dans laquelle il se trouve grâce à une bonne maîtrise de soi et à une empathie développée. Eclairage avec Karine Trudel, coach au Québec et formatrice au Résilience Institut Luxembourg.

Céline Buldgen



Le concept d'intelligence émotionnelle se réfère à la capacité de reconnaître, comprendre et maîtriser ses propres émotions et de composer avec les émotions des autres.

Complémentaire à la logique et à la raison, ce type d'intelligence n'est pas inné, sauf dans le cas de la douance, et doit par conséquent être développé et perfectionné.

Le modèle de Daniel Goleman (1995) met en avant 4 compétences-clés:

- **La conscience de soi:** la capacité à comprendre ses émotions, à reconnaître leur influence à les utiliser pour guider nos décisions. Karine Trudel: «*En ayant la capacité de mieux comprendre nos propres émotions, nous sommes capables de réduire l'intensité, la fréquence et la durée des émotions désagréables qui nous habitent, et par conséquent, de développer des stratégies de régulation émotionnelle efficaces.*»

- **La maîtrise de soi,** consiste à maîtriser ses émotions et impulsions et à s'adapter à l'évolution de la situation.

- **La conscience sociale,** englobe la capacité à détecter et à comprendre les émotions d'autrui et à y réagir.

- **La gestion des relations,** qui est le quatrième concept, correspond à la capacité à inspirer et à influencer les autres tout en favorisant leur bien-être et à gérer les conflits (Goleman, 1998). «*Une personne dotée d'une intelligence émotionnelle élevée est capable de trouver le juste équilibre entre ne pas se laisser faire et exprimer avec justesse sa colère. Et dans le cas où elle se mettrait en colère, elle serait capable de contribuer au bien-être de l'autre personne dans*

la relation en disant: «Ecoute, mes mots t'ont peut-être blessé, ce n'est pas ce que je voulais. Désolé(e) si j'ai généré ou occasionné en toi de l'irritation ou de la colère.»», souligne Karine Trudel.

Apprivoiser son univers émotionnel

Il faut savoir que l'être humain possède 6 émotions de base: la joie, la tristesse, la peur, la colère, le dégoût et la surprise. Ces émotions fondamentales, déjà présentes chez le bébé, sont liées à la perception que nous avons du monde à travers nos 5 sens.

Les émotions secondaires apparaissent à l'âge adulte sur base de nos propres expériences de vie et font

«Les outils de régulation des émotions (yoga, méditation...) ne sont pas des outils de développement de l'intelligence émotionnelle.» **Karine Trudel**



«Pourquoi vous sentez-vous impuissant(e) face à la situation d'un patient ? C'est surtout la façon dont vous abordez cette situation plutôt que la situation en tant que telle qui vous met dans cet état émotionnel.» *Karine Trudel*

lequel nous filtrons l'information perçue par nos sens. C'est ce qui définit notre façon de voir le contexte. Finalement, ce n'est donc pas l'évènement en lui-même qui engendre une émotion, mais plutôt notre façon de voir cet évènement. En travaillant au changement de nos cognitions (en se posant les bonnes questions tels que: «Est-ce que cela a du sens ?», «Est-ce conforme à la réalité ?») et en arrivant à donner un autre sens à ce que nous interprétons, nous arriverons à avoir un impact direct sur les émotions qui nous habitent.»

L'IE dans le contexte de soins

essentiellement appel à un processus cognitif d'interprétation. Selon les individus, la palette d'émotions secondaires (culpabilité, haine, frustration, soulagement...), qui se manifestent avec plus ou moins d'intensité, peut être très large.

Karine Trudel invite les soignants à être attentifs à ces notions de perception et d'interprétation: «*Mon approche, basée sur la thérapie cognitivo-comportementale, a pour but d'amener les professionnels de la santé à comprendre le lien étroit qui existe entre notre façon de voir le monde qui nous entoure (à travers nos idées, nos pensées, nos croyances) et nos émotions. La façon dont nous pensons influence directement la façon dont nous nous sentons. Par ailleurs, nos ressentis, qu'ils soient agréables ou désagréables, vont engendrer à leur tour des comportements particuliers. Il est dès lors important de bien comprendre ce processus. La survenue d'une situation réveille en soi notre bagage cognitif à travers*

S'il y a bien un lieu où se «vivent» intensément ces émotions primaires et secondaires, c'est le contexte de soins. Il est dès lors primordial de promouvoir la connaissance et le développement de l'intelligence émotionnelle chez les soignants.

Les bénéfiques de l'intelligence émotionnelle dans le contexte de soins sont nombreux:

- facilite les interactions sociales grâce à une meilleure anticipation et gestion des émotions de la part des soignants,
- favorise l'humanisation des soins. Le soignant est en effet capable de mieux faire face à la souffrance des patients et de contribuer à leur bien-être.
- améliore la qualité de vie au travail (apaisement des conflits, meilleure organisation interne, fédérer l'équipe...),
- diminue le risque de fatigue compassionnelle, de colère spontanée, de burnout professionnel et de dépression.

Voici deux outils concrets de développement de l'intelligence émotionnelle proposés par Karine Trudel:

1. Être à l'écoute de ses propres émotions, les accueillir et les reconnaître. En tant que soignant, suis-je capable de distinguer l'anxiété de la colère, de la déception, de la tristesse... et de repérer les signes physiques/physiologiques (boule au ventre, crispation de la mâchoire...) associés à chacune de mes émotions ?

Karine Trudel invite vraiment les professionnels de la santé à écrire un carnet de bord dans le but d'apprendre à mieux se connaître.

2. Une fois dans le feu de l'action, il est important que le soignant puisse adopter une stratégie de régulation émotionnelle (cohérence cardiaque, méditation, yoga...) en vue de baisser rapidement l'intensité de son émotion.

Karine Trudel: «*L'objectif pour le soignant n'est pas de camoufler l'émotion qu'il ressent puisqu'il devra revenir sur cette émotion plus tard. Par contre, il doit toujours garder à l'esprit l'effet des neurones miroirs. Si un soignant est agité, nerveux, anxieux, frustré..., il risque d'induire sa propre émotion au patient. Or, dans un contexte de soins, la confiance/alliance thérapeutique entre le professionnel de la santé et son patient joue un rôle considérable dans la rémission du patient. Il importe également que le soignant fasse attention à la façon dont il s'exprime face à son patient. Mieux vaut en effet nuancer ses propos plutôt que d'em-*

Lorsque la pandémie Covid-19 met en lumière le risque de colère spontanée et de fatigue de compassion des soignants

Durant la pandémie Covid-19, les soignants ont été exposés à un stress intense et de longue durée. Bien que la réponse biologique de stress soit moins élevée après plusieurs jours d'exposition à un même stress intense, la personne devient significativement plus sensible à tout autre stress. Des situations anodines dans la sphère privée ou professionnelle vont alors occasionner l'apparition de crises de colère (qui peuvent facilement passer inaperçues), signe que le stress devient chronique.

La fatigue compassionnelle désigne quant à elle une forme particulière de burnout affectant les professionnels de la relation d'aide. Lorsque la souffrance d'autrui est grande et récurrente, les émotions suscitées par cette souffrance peuvent provoquer un choc post-traumatique chez tout soignant, aussi expérimenté soit-il. L'impact de ce type de trauma aura des répercussions sur l'accomplissement de la tâche, l'efficacité au travail, l'humeur et les émotions, les relations interpersonnelles et la santé physique de la personne concernée. Soulignons que l'empathie, la compassion et le sentiment d'impuissance augmentent la vulnérabilité des professionnels de la santé à ce type de trauma. «Le soignant pourra faire preuve d'empathie et de compassion, uniquement après avoir appris à gérer ses émotions. En manifestant de la

sympathie/compassion envers un patient, c'est-à-dire en lui offrant son aide et son affection, le soignant perd toute son objectivité. Bien que les sentiments exprimés soient authentiques, le soignant n'est pas pour autant en mesure de comprendre la situation vécue par son patient.», commente Karine Trudel qui souligne également l'importance de guérir de ses propres blessures émotionnelles (par exemple la perte d'un proche) pour pouvoir être dans une relation d'aide optimale.

Désirant prendre soin de l'autre, le soignant donne beaucoup et a souvent tendance à s'oublier. «Le soignant oublie souvent que la personne la plus importante dans sa vie, c'est lui-même. Il importe vraiment qu'il soit capable de s'écouter, de reconnaître en lui les signes de fatigue, de stress et de ne pas se laisser gagner par la culpabilité. «Je ne peux pas faire ça à mes patients». «S'il meurt parce que je n'étais pas là»... Toutes ces idées viennent générer des émotions négatives qui poussent le soignant à trop dépasser ses limites. Dans la fatigue de compassion, on voit souvent les professionnels de la santé aller au bout de leurs forces parce qu'ils se disent: «C'est notre mission». Mais à un moment donné, si le soignant tombe dans un épuisement professionnel, qui sera en mesure de continuer sa mission ?», conclut Karine Trudel.

ployer des phrases trop générales. Par exemple, au lieu de dire à votre patient: c'est épouvantable ce que vous vivez, dites plutôt: je peux comprendre que vous trouviez cette situation difficile, et que vous soyez peiné.»

Karine Trudel et le Résilience Institut Luxembourg

Depuis 3 ans, Karine Trudel fait partie de l'équipe pédagogique du Résilience Institut Luxembourg.

Et c'est avec un tel dynamisme qu'elle met toute son expérience au service des professionnels de la santé.

Les formations sur l'intelligence émotionnelle données par Karine Trudel permettent aux soignants de développer des compétences basées sur le

«Chers soignants, prenez bien soin de vous avec bienveillance et empathie.»
Karine Trudel

savoir, le savoir-faire, et le savoir-être. Parmi lesquelles:

- pratiquer et créer sa propre boîte à outils de gestion des émotions,
- comprendre comment utiliser l'intelligence émotionnelle pour optimiser ses compétences relationnelles dans le cadre professionnel. Le soignant sera capable de connaître, reconnaître, comprendre et gérer ses propres émotions et celles des autres (patients, famille, équipe pluridisciplinaire);
- saisir l'importance de développer sa compétence d'intelligence émotionnelle dans son milieu de travail.

Après le report de sa venue au Luxembourg suite à la pandémie Covid-19, c'est finalement fin novembre que Karine Trudel proposera ses deux modules: un premier module d'introduction à l'intelligence émotionnelle et un second module d'approfondissement de la thématique sur la place des émotions au travail.

Toutes les formations organisées par le Résilience Institut Luxembourg sont accessibles aux éducateurs, aides-soignants, kinésithérapeutes, psychologues, médecins, infirmiers, assistantes sociales,...



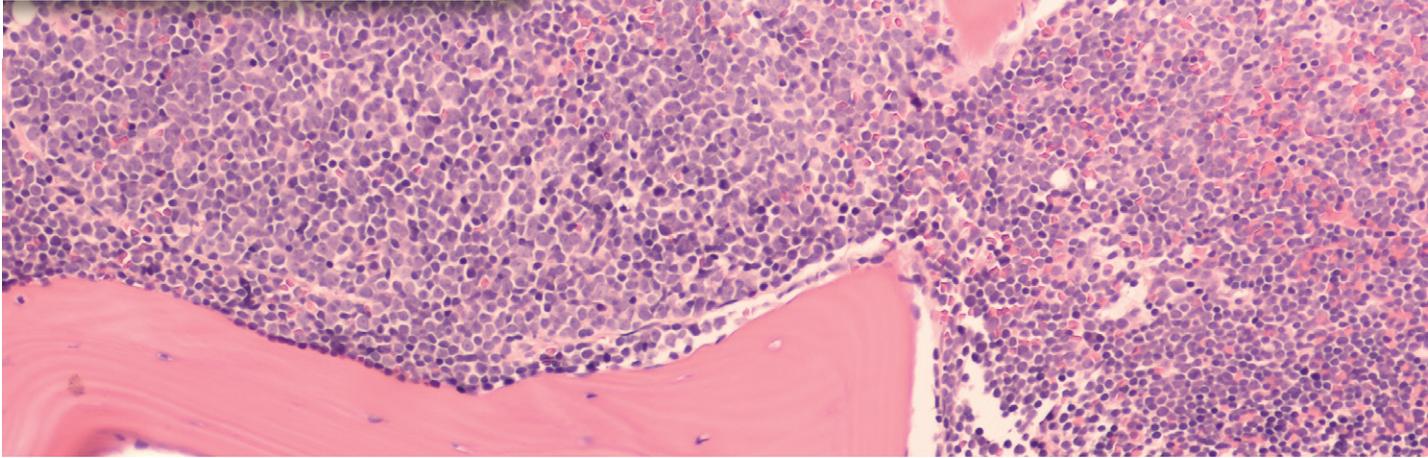
Plus d'informations sur le site web du Résilience Institut Luxembourg: www.resilience-institut.lu



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

En partenariat
avec

Medi
Quality
Medscape



Hodgkin: un traitement guidé par TEP pour éviter la radiothérapie?

Une évaluation par tomographie par émission de positons (TEP) a permis d'omettre la radiothérapie (RT) standard chez des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin (LH) de stade précoce à risque défavorable qui répondait à la chimiothérapie (CT), sans perte d'efficacité du traitement.

Un essai contrôlé randomisé prospectif de phase III international, financé par la Deutsche Krebshilfe, Ligue allemande de lutte contre le cancer, a été mené auprès de 1 100 patients âgés de 18-60 ans atteints d'un LH à risque défavorable nouvellement diagnostiqué.

Les patients ont été affectés à un traitement à modalités combinées (TMC): 4 cycles de CT suivis de 30 Gy de RT des territoires ganglionnaires atteints ou un traitement guidé par TEP qui omettait la RT chez les patients présentant un score de Deauville (SD) inférieur à 3 après la CT.

Principaux résultats de cet essai

Les résultats ont été confirmés par TEP chez 979 patients: 66,5% ont obtenu une TEP négative, 24,3% un SD de 3 et 9,2% un SD de 4.

Survie sans progression (SSP) globale à 5 ans:

- Groupe TMC (n = 428): 97,3%.
- Traitement guidé par TEP (n = 477): 95,1%.
- Différence: -2,2% (IC à 95 %: -5,3 à 0,9%), soit une valeur inférieure à la limite de la marge de non-infériorité préspecifiée de -8%.

SSP à 5 ans chez les patients ayant obtenu une TEP négative:

- Groupe TMC, avec RT: 97,7%.
- Groupe avec traitement guidé par TEP, sans RT: 95,9%.

Il a été confirmé que la positivité à la TEP était un facteur de risque significatif de progression de la maladie.

Enjeux

Pour le Dr Borchmann, qui a présenté ces résultats, «la chimiothérapie 2 + 2 guidée par TEP constitue le nouveau traitement de référence du GHSG [Groupe d'étude allemand du lymphome de Hodgkin]». De plus, «la plupart des patients atteints de cette maladie n'auront plus besoin de radiothérapie», a noté le spécialiste allemand. Le recours systématique à la RT chez ces patients généralement plus jeunes entraîne en effet un risque d'effets secondaires à long terme, y compris un risque accru de cancers secondaires. ■

d'après Ben Gallarda (Univadis)

«La chimiothérapie 2 + 2 guidée par TEP constitue le nouveau traitement de référence du Groupe d'étude allemand du lymphome de Hodgkin.»

Réf.: Borchmann P et al. Positron emission tomography guided omission of radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin Lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD17 trial by the GHSG. Abstract S101, EHA 2020. Presented at EHA25 Virtual Platform on 12 June 2020.

Myélobiose: comment gérer les échecs/réponses sub-optimales ?

Dans la myélobiose, un inhibiteur de JAK fait autorité pour réduire la splénomégalie et les symptômes cliniques. Mais plus de la moitié des patients n'atteignent pas cet objectif, deviennent résistants ou intolérants ou arrêtent le traitement. Quelle option a-t-on pour ces patients ? Un survol de la littérature et des données présentées au dernier congrès virtuel de l'European Hematology Association (11-13 juin).

Depuis la publication des résultats des études COMFORT-I et COMFORT-II, un inhibiteur de JAK 1/2, le ruxolitinib est devenu un traitement de choix dans la myélobiose. Mais on constate au fil du temps, que de plus en plus de patients ont des réponses insuffisantes ou deviennent intolérants en raison de cytopénies. Plus de 50% des patients arrêtent le traitement après 5 ans¹. Faute d'autres options, la seule solution est alors de jouer sur les doses ou de réintroduire le ruxolitinib. Aujourd'hui la donne a changé avec de nouvelles perspectives.

Un inhibiteur de JAK2

Le fedratinib est un inhibiteur de JAK2 per os approuvé depuis août 2019 dans la MF primaire ou secondaire en 2^{ème} ligne chez des patients résistants/intolérants. Dans l'étude¹ JAKARTA2

(volume splénique médian à l'inclusion: 2894 mL (737–7815), 79% des patients ont reçu ≥ 2 traitements antérieurs). L'effet sur la splénomégalie est obtenu chez 31% des patients et l'effet sur les symptômes chez 27%. La réponse est maintenue et la tolérance ne diffère pas de ce qui a été observé avec d'autres inhibiteurs de JAK. Aujourd'hui d'autres molécules sont testées comme le pacritinib et le momelotinib qui semblent offrir une réponse plus forte.

Un inhibiteur de la Pi3 kinase

La piasclisib est un inhibiteur puissant de la phosphatidylinositol 3-kinase delta de nouvelle génération. Cette enzyme est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B et joue un rôle majeur dans la prolifération, la survie, la migration et la rétention des cellules tumorales. Chez les 33 patients inclus

dans l'étude², le piasclisib pendant 8 semaines en continu, amène une réduction médiane du volume splénique de 27% à S24 (13% à S12) vs 2,5% en séquentiel (2,3% à S12). La réduction des symptômes > 50% est aussi meilleure sous traitement continu à S12. Les effets secondaires sont principalement de grades 1 et 2 et gérables. Des résultats qui amèneront les auteurs à poursuivre l'étude.

Un inhibiteur de MDM2

Le KRT-232 est un inhibiteur de MDM2 qui régule négativement p53 surexprimé dans les myélobioses. L'étude³ a inclus 82 patients R/R randomisés selon les doses (120 ou 240 mg) et la périodicité de l'administration (tous les 21 ou 28 jours). Une réduction du volume de la rate $\geq 35\%$ est observée chez 16% des patients à la dose de 240 mg. La réduction des symptômes $\geq 50\%$ atteint 30% et la tolérance est marquée par des effets secondaires de tous grades chez tous les patients et de grades 3 et 4 chez 84% des patients. Les résultats sont en demi-teinte... ■

Dr Claude Biéva

Réf.

1.Harrison CN, et al. Ann Hematol 99, 1177–1191 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04002-9>

2.Yacoub A, et al. EHA 2020; abstract #S216

3.Haifa K, et al. EHA 2020; abstract #S215

LMA: VIALE-A en Late-breaking oral session

L'étude VIALE-A apporte une contribution importante pour les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA), en particulier ceux qui ne peuvent tolérer une chimiothérapie intensive et n'ont donc que peu de possibilités de traitement.

La LMA est le type le plus courant de leucémie agressive chez l'adulte, avec le taux de survie le plus faible de tous les types de leucémie. Même avec les meilleures thérapies disponibles, les patients âgés de 65 ans et plus ont des taux de survie comparables à ceux des patients atteints d'un cancer du poumon avancé, avec un taux de survie globale à cinq ans de <5%. Le diagnostic concerne chaque année 18 000 patients en Europe.

Les résultats de l'étude VIALE-A ont montré que la combinaison venetoclax/azacitidine réduisait le risque de décès (survie globale [OS]) de 34% par rapport à l'azacitidine seule (OS médiane = 14,7 mois contre 9,6 mois; HR: 0,66, 95% CI: 0,52-0,85, $p < 0,001$) chez les sujets atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) non traitées auparavant. L'association venetoclax/azacitidine a également conduit à des taux plus élevés de rémission complète composite (RC +

RC avec récupération incomplète de la numération globulaire [RC + RCi]) à 66,4% contre 28,3% avec l'azacitidine seule ($p < 0,001$).

Le profil de sécurité de venetoclax/azacitidine semblait correspondre au profil de sécurité connu de ces médicaments et aucun signal de sécurité inattendu n'a été identifié avec l'association. L'étude a également atteint son critère d'évaluation secondaire de RC et de RC avec récupération hématologique partielle (RC + RCh), l'association montrant une RC + RCh de 64,7% contre 22,8% avec l'azacitidine seule. ■

Dr Eric Mertens

Réf.: Abstract #LB2601

Amyloïdose AL: bientôt le daratumumab

Les patients atteints d'amylose à chaîne légère (AL) récemment diagnostiquée pourraient bientôt bénéficier d'une nouvelle option de traitement: le daratumumab en plus du traitement standard utilisé chez ces patients - la trithérapie par bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (CyBorD). L'ajout de daratumumab a considérablement amélioré la réponse hématologique au traitement et a retardé le délai avant la défaillance d'un organe, selon les résultats de l'étude de phase 3 ANDROMEDA.

L'étude ANDROMEDA de phase 3 a porté sur 388 patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée et présentant une maladie hématologique mesurable avec un ou plusieurs organes impliqués.

Environ un tiers (37%) des patients présentaient un dysfonctionnement cardiaque grave (stade III) dû à l'amylose, 40% avaient un stade II et 23% un stade I.

Les patients randomisés vers le groupe de chimiothérapie seule (n = 193) ont reçu le traitement CyBorD, qui comprenait du cyclophosphamide 300 mg/m² PO ou IV une fois par semaine (QW); du bortézomib 1,3 mg/m² SC QW; et de la dexaméthasone 20 - 40 mg PO ou IV QW seule pendant six cycles de 28 jours.

Les patients assignés au groupe expérimental (n = 195) ont reçu le régime CyBorD conjointement avec le daratumumab sous-cutané (1800 mg, coformulé avec de la hyaluronidase humaine recombinante PH20 15 mL; n = 195).

Le daratumumab a été administré par injection QW dans les cycles 1-2, Q2W dans les cycles 3-6, et Q4W ensuite pendant un maximum de 24 cycles (cycles de 28 jours).

Chez les patients du groupe daratumumab, la durée médiane du traite-

ment était de 9,6 mois; chez ceux du groupe CyBorD, la durée médiane était de 5,3 mois.

Critères d'évaluation

Pour le critère d'évaluation principal de la réponse hématologique complète globale, les résultats à un suivi médian de 11,4 mois étaient de 53% dans le groupe daratumumab, contre seulement 18% dans le groupe CyBorD uniquement (odds ratio 5,1; p < 0,0001).

Les réponses hématologiques complètes correspondent à l'élimination des chaînes légères libres toxiques qui forment les fibrilles amyloïdes et constituent le meilleur prédicteur d'une issue favorable chez les patients atteints d'amylose AL.

Le délai médian de réponse était de 60 jours pour le groupe daratumumab et de 85 jours pour le groupe CyBorD-alone. Le taux de réponse des organes a presque doublé.

Pour le critère d'évaluation secondaire de la survie sans progression de la détérioration des organes majeurs, les résultats sont également en faveur du groupe daratumumab (rapport de risque, 0,58; P = 0,02).

D'autres paramètres secondaires étaient également supérieurs dans le groupe daratumumab, notamment le

taux de réponse cardiaque à 6 mois (42% contre 22%; p = 0,002) et le taux de réponse rénale à 6 mois (54% et 27%, respectivement; p < 0,0001). Le nombre de décès dans chaque groupe était similaire (daratumumab, 27; CyBorD, 29).

Une bonne tolérance

Les profils de sécurité dans les deux groupes étaient conformes à ceux observés précédemment avec le daratumumab ou le CyBorD seul. Les effets indésirables de grade 3/4 les plus courants survenus en cours de traitement chez plus de 5% des patients comprenaient la lymphopénie (daratumumab, 13%; CyBorD, 10%), la pneumonie (8%, 4%), la diarrhée (6%, 4%), l'insuffisance cardiaque (congestive; 6%, 5%), la neutropénie (5%, 3%), la syncope (5%, 6%) et l'oedème périphérique (3%, 6%).

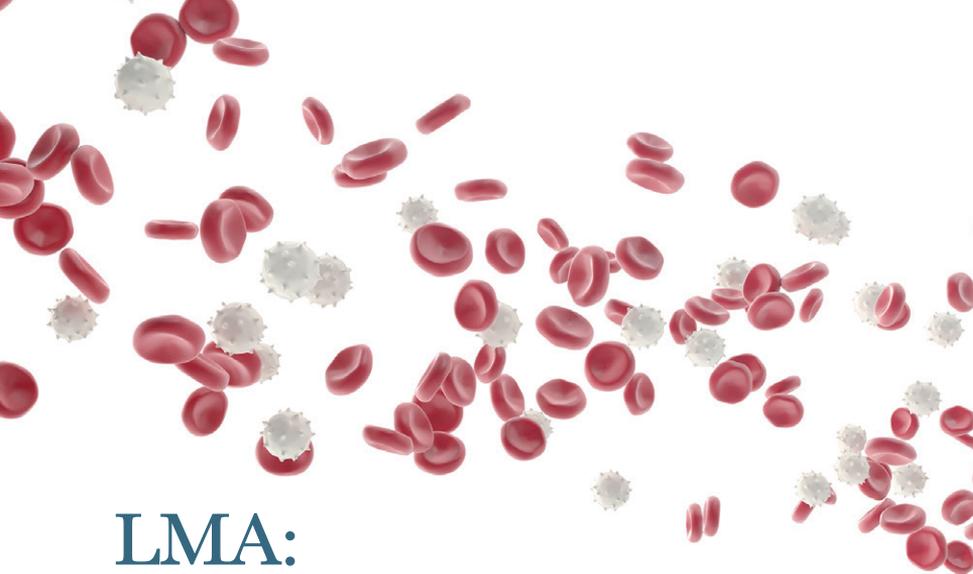
Les réactions systémiques au daratumumab qui ont été associées à l'administration sous-cutanée dans le groupe daratumumab sont survenues chez 14 (7%) patients; toutes ont été classées comme étant de grade 1-2, et la plupart sont survenues lors de la première perfusion.

Vers une nouvelle galaxie...

Ces nouvelles données seront utilisées pour soutenir une demande d'approbation pour cette nouvelle indication du daratumumab, qui est actuellement commercialisé pour le traitement du myélome multiple. Ceci ferait du daratumumab le premier traitement enregistré pour l'amylose AL, a commenté le premier auteur Efsthios Kastiris, qui a prédit que la combinaison daratumumab plus CyBorD deviendra «la norme mondiale de soins pour ces patients». ■

*d'après Nancy A. Melville
(Medscape)*

Réf.
European Hematology Association 25th Annual Congress (EHA) 2020: Abstract LB2604



LMA: l'acide rétinoïque pour améliorer la survie des patients âgés

L'ajout de l'acide tout-trans rétinoïque (ATTR) à la décitabine (DAC) chez les patients âgés atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) augmente le taux de réponse globale et prolonge la survie de trois mois, sans toxicité supplémentaire.

Chez les patients âgés en mauvaise santé atteints d'une LMA, le pronostic est encore insatisfaisant.

L'étude DECIDER, financée par le ministère allemand de la Recherche et de l'Éducation, repose sur un protocole factoriel 2 x 2 de phase II, avec 200 patients âgés de 60 ans et plus (64% d'hommes), dont la moitié présentaient au moins 3 comorbidités, non préalablement traités et qui n'étaient pas susceptibles de retirer un bénéfice de la chimiothérapie d'induction standard.

Quatre groupes ont été constitués: DAC avec ou sans acide valproïque (AVP), et DAC avec ou sans ATTR. La DAC était administrée aux jours 1-5 pendant 6 cycles de 28 jours, et l'AVP/ATTR du jour 6 au jour 28. La poursuite au sein du même groupe était facultative.

Résultats très encourageants

Le critère d'évaluation principal était la meilleure réponse globale: DAC: 8,5%; DAC + AVP: 17,6%; DAC + ATTR:

26%; et DAC + AVP*ATTR: 18%.

Aucune différence n'a été observée entre l'administration d'AVP et l'absence d'AVP (rapport de cotes [RC]: 1,06; $p = 0,88$), mais une différence significative a été observée entre l'absence d'ATTR et l'administration d'ATTR (RC: 1,80; résultat significatif

à $p = 0,12$ [seul de significativité pré-défini: $< 0,20$]).

Survie globale: aucune différence n'a été observée avec l'AVP (rapport de risque [RR]: 0,94), mais la SG était de 8,2 mois, contre 5,1 mois, avec et sans ATTR, respectivement (RR: 0,65; $p = 0,006$).

A suivre...

Dans cette étude, l'ATTR prolonge la durée de la réponse et de la maladie stable. L'ATTR a déjà été utilisé en association avec la DAC par le même groupe, avec des «résultats encourageants», dans le cadre d'un essai de phase II non randomisé. Une étude randomisée de confirmation, portant sur des agents hyperméthylants associés au vénétoclax, est en préparation afin de comparer les résultats en combinaison avec l'ATTR ou un placebo (DECIDER 2). ■

d'après Michael Simm (Univadis)

Réf.

Lübbert M et al. All-trans Retinoic Acid Improves Survival in Elderly AML Patients by Delaying Decitabine Resistance Development: Results of a Randomized Trial (DECIDER Study). Abstract S138, EHA 2020

Retrouvez l'actualité de Semper Luxembourg sur Mediquality.lu

Semper Luxembourg est associé depuis 2013 à Mediquality Luxembourg pour offrir tous les jours une actualité médicale et socio-professionnelle aux médecins et pharmaciens luxembourgeois.

Au sommaire:

- l'actualité médicale luxembourgeoise et internationale
- la couverture des grands congrès internationaux
- plus de 40 Topic Centers par pathologie
- l'agenda des congrès et événements médicaux mais aussi des dossiers spéciaux, des modules de e-learning, etc.



Dr Eric Mertens

Rédacteur en Chef
de Semper Luxembourg
& Editorial Director
de Mediquality Benelux



VENCLYXTO® offers patients with CLL a chance to

BREAK FREE

with longer progression-free survival¹

Packaging	Current ex-factory price (excl.VAT)
10mg x 14 tabs	74,59 €
50mg x 7 tabs	186,48 €
100mg x 7 tabs	372,96 €
100mg x 14 tabs	745,92 €
100mg x 112 tabs	5.967,34 €



NOW AVAILABLE
AS FROM 1L CLL

1L CLL | **VENCLYXTO® +
obinutuzumab**

fixed treatment duration 1 YEAR

**As from
2L CLL** | **VENCLYXTO® +
rituximab**

fixed treatment duration ~2 YEARS

VEN+O: 69% risk reduction of progression or death vs O+Clb^{*1,2}

- HR=0.31 (95% CI: 0.22–0.44); P<0.0001
- median PFS not reached
- median study follow-up: 40 months

VEN+R: 81% risk reduction of progression or death vs BR^{†1,3}

- HR=0.19 (95% CI, 0.14 – 0.25); descriptive P-value <0.0001, not tested for statistical significance
- median study follow-up: 48 months

Therapeutic indications and reimbursement[§] of VENCLYXTO®¹:

- **in combination with obinutuzumab** for the treatment of adult patients with previously untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL).
- **in combination with rituximab** for the treatment of adult CLL patients who have received at least one prior therapy.
- **in monotherapy** for the treatment of CLL: - in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B cell receptor pathway inhibitor, or - in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B cell receptor pathway inhibitor.

* Treatment complete after twelve 28-day cycles. The VEN+O regimen was evaluated in the CLL14 trial, an open-label phase 3 trial including previously untreated adult CLL patients with coexisting medical conditions (total CIRS >6 or CrCl <70 mL/min). Investigator assessment of n=216 patients (VEN+O) or n=216 patients (O+Clb).¹ - †Treatment complete after 5-week dose-titration period and twenty-four 28-day cycles. Investigator assessment of n=194 patients (VEN+R) or n=195 patients (BR).¹ - § Reimbursement in DC category. - 1L=first line; 2L=second line; BR=bendamustine + rituximab; CI=confidence interval; CLL=chronic lymphocytic leukaemia; HR=hazard ratio; O+Clb=obinutuzumab + chlorambucil; PFS=progression-free survival; VEN+R=VENCLYXTO® + rituximab. 1. VENCLYXTO® SmPC, April 2020. - 2. Fischer K, et al. ASH 2019; oral presentation 36. - 3. Seymour JF, et al. ASH 2019; Oral presentation #355.

For additional information, please refer to the SmPC.¹

AbbVie sa/nv - BE-VNCCLL-200018 (v1.0) - June 2020

abbvie

 **VENCLYXTO®**
venetoclax tablets

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 of the SmPC for how to report adverse reactions.

NAME OF THE MEDICAL PRODUCT: Venclxyto 10 mg / 50 mg / 100 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Venclxyto 10 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 10 mg of venetoclax. Venclxyto 50 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 50 mg of venetoclax. Venclxyto 100 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 100 mg of venetoclax. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Film-coated tablet (tablet)/Venclxyto 10 mg film-coated tablet : Pale yellow, round biconvex shaped tablet 6 mm diameter debossed with V on one side and 10 on the other. Venclxyto 50 mg film-coated tablet : Beige, oblong biconvex shaped tablet 14 mm long, 8 mm wide debossed with V on one side and 50 on the other. Venclxyto 100 mg film-coated tablet: Pale yellow, oblong biconvex shaped tablet 17.2 mm long, 9.5 mm wide debossed with V on one side and 100 on the other. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Venclxyto in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1 of the SmPC). Venclxyto in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy. Venclxyto monotherapy is indicated for the treatment of CLL: - in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor, or - in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor. **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Treatment with venetoclax should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. **Posology: Dose-titration schedule:** The starting dose is 20 mg of venetoclax once daily for 7 days. The dose must be gradually increased over a period of 5 weeks up to the daily dose of 400 mg as shown in Table 1: Dose increase schedule

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

The 5-week dose-titration schedule is designed to gradually reduce tumour burden (debulk) and decrease the risk of tumour lysis syndrome. **Venetoclax in combination with obinutuzumab:** Venetoclax is given for a total of 12 cycles, each cycle consisting of 28 days: 6 cycles in combination with obinutuzumab, followed by 6 cycles of venetoclax as a single agent. Administer obinutuzumab 100 mg on Cycle 1 Day 1, followed by 900 mg which may be administered on Day 1 or Day 2. Administer 1000 mg on Days 8 and 15 of Cycle 1 and on Day 1 of each subsequent 28-day cycle, for a total of 6 cycles. Start the 5-week venetoclax dose-titration schedule (see Table 1) on Cycle 1 Day 22 and continue through Cycle 2 Day 28. After completing the dose-titration schedule, the recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily from Cycle 3 Day 1 of obinutuzumab to the last day of Cycle 12. **Post-titration dose for venetoclax in combination with rituximab:** The recommended dose of venetoclax in combination with rituximab is 400 mg once daily (see section 5.1 of the SmPC for details of the combination regimen). Administer rituximab after the patient has completed the dose-titration schedule and has received the recommended daily dose of 400 mg venetoclax for 7 days. Venetoclax is taken for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab (see section 5.1 of the SmPC). **Post-titration dose for venetoclax monotherapy:** The recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily. Treatment is continued until disease progression or no longer tolerated by the patient. **Prevention of tumour lysis syndrome (TLS):** Venetoclax can cause rapid reduction in tumour, and thus poses a risk for TLS in the initial 5-week dose-titration phase. Changes in electrolytes consistent with TLS that require prompt management can occur as early as 6 to 8 hours following the first dose of venetoclax and at each dose increase. The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, including comorbidities. Patients with high tumour burden (e.g., any lymph node with a diameter ≥ 3 cm or high absolute lymphocyte count [$ALC \geq 25 \times 10^9/l$]) are at greater risk of TLS when initiating venetoclax. Reduced renal function (creatinine clearance [$CrCl$] < 80 ml/min) further increases the risk. The risk may decrease as tumour burden decreases with venetoclax treatment (see section 4.4 of the SmPC). Prior to initiating venetoclax, tumour burden assessment, including radiographic evaluation (e.g., CT scan), must be performed for all patients. Blood chemistry (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine) should be assessed and pre-existing abnormalities corrected. The prophylaxis measures listed below should be followed. More intensive measures should be employed as overall risk increases. **Hydration:** Patients should be adequately hydrated during the dose-titration phase to reduce the risk of TLS. Patients should be instructed to drink plenty of water daily starting 2 days before and throughout the dose-titration phase. Patients should be particularly instructed to drink 1.5 to 2.0 L of water daily, 2 days prior to and the days of dosing at initiation and each subsequent dose increase. Intravenous fluids should be administered as indicated based on the overall risk of TLS or for those who cannot maintain an adequate level of oral hydration. **Anti-hyperuricaemic agents:** Anti-hyperuricaemic agents should be administered 2 to 3 days prior to starting treatment with venetoclax in patients with high uric acid levels or at risk of TLS and may be continued through the titration phase. **Laboratory assessments:** Pre-dose: For all patients, blood chemistries should be assessed prior to the initial dose to evaluate kidney function and correct pre-existing abnormalities. Blood chemistries should be reassessed prior to each subsequent dose increase during the titration phase. Post-dose: For patients at risk of TLS, blood chemistries should be monitored at 6 to 8 hours and at 24 hours after the first dose of venetoclax. Electrolyte abnormalities should be corrected promptly. The next venetoclax dose should not be administered until the 24-hour blood chemistry results have been evaluated. The same monitoring schedule should be followed at the start of the 50 mg dose and then for patients who continue to be at risk, at subsequent dose increases. **Hospitalisation:** Based on physician assessment, some patients, especially those at greater risk of TLS, may require hospitalisation on the day of the first dose of venetoclax for more intensive prophylaxis and monitoring during the first 24 hours (see section 4.8 of the SmPC). Hospitalisation should be considered for subsequent dose increases based on reassessment of risk. **Dose modifications for tumour lysis syndrome:** If a patient experiences blood chemistry changes suggestive of TLS, the following day's venetoclax dose should be withheld. If resolved within 24 to 48 hours of last dose, treatment with venetoclax can be resumed at the same dose. For events of clinical TLS or blood chemistry changes requiring more than 48 hours to resolve, treatment should be resumed at a reduced dose (see Table 2). When resuming treatment after interruption due to TLS, the instructions for prevention of TLS should be followed (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). **Dose modifications for other toxicities:** Treatment with Venclxyto should be withheld for any grade 3 or 4 non-haematological toxicities, grade 3 or 4 neutropenia with infection or fever, or grade 4 haematological toxicities, except lymphopenia. Once the toxicity has resolved to grade 1 or baseline level (recovery), therapy with venetoclax may be restarted at the same dose. If the toxicity recurs, and for any subsequent occurrences, the dose reduction guidelines in Table 2 should be followed when resuming treatment with venetoclax following resolution. A larger dose reduction may occur at the discretion of the physician. For patients who require dose reductions to less than 100 mg for more than 2 weeks, discontinuation of venetoclax should be considered. Table 2: Dose modification for TLS and other toxicities:

Dose at interruption (mg)	400	300	200	100	50	20
Restart dose (mg¹)	300	200	100	50	20	10

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

For patients who have had a dosing interruption lasting more than 1 week during the first 5 weeks of dose titration or more than 2 weeks after completing the dose-titration phase, TLS risk should be reassessed to determine if restarting at a reduced dose is necessary (e.g., all or some levels of the dose titration; see Table 2). **Dose modifications for use with CYP3A inhibitors:** Concomitant use of venetoclax with strong or moderate CYP3A inhibitors increases venetoclax exposure and may increase the risk for TLS at initiation and during the dose-titration phase and for other toxicities (see section 4.5 of the SmPC). Table 3 describes Venclxyto contraindication or dosage modification based on concomitant use with a strong or moderate CYP3A inhibitor. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities and the dose may need to be further adjusted. The venetoclax dose that was used prior to initiating the CYP3A inhibitor should be resumed 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor (see sections 4.3, 4.4 and 4.5 of the SmPC). Table 3: Management of potential Venclxyto interactions with CYP3A inhibitors: **Inhibitors / Initiation and titration phase¹ / Steady daily dose (After titration phase):** + Strong CYP3A inhibitor / Contraindicated / Reduce the Venclxyto dose by at least 75% / Moderate CYP3A inhibitor / Reduce the Venclxyto dose by at least 50%. ¹Avoid concomitant use of Venclxyto with moderate CYP3A inhibitors at initiation and during the dose titration phase. Consider alternative medications or reduce the Venclxyto dose as described in this table. **Missed dose:** If a patient misses a dose of venetoclax within 8 hours of the time it is usually taken, the patient should take the missed dose as soon as possible on the same day. If a patient misses a dose by more than 8 hours, the patient should not take the missed dose and should resume the usual dosing schedule the following day. If a patient vomits following dosing, no additional dose should be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time the following day. **Special populations: Elderly:** No specific dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥ 65 years) (see section 5.1 of the SmPC). **Renal impairment:** No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment ($CrCl \geq 30$ ml/min and < 90 ml/min) (see section 5.2 of the SmPC). Patients with reduced renal function ($CrCl < 80$ ml/min) may require more intensive prophylaxis and monitoring to reduce the risk of TLS at initiation and during the dose-titration phase (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). Safety in patients with severe renal impairment ($CrCl < 30$ ml/min) or on dialysis has not been established, and a recommended dose for these patients has not been determined. Venetoclax should be administered to patients with severe renal impairment only if the benefit outweighs the risk and

patients should be monitored closely for signs of toxicity due to increased risk of TLS (see section 4.4 of the SmPC). **Hepatic impairment:** No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with moderate hepatic impairment should be monitored more closely for signs of toxicity at initiation and during the dose-titration phase (see section 4.8 of the SmPC). A dose reduction of at least 50% throughout treatment is recommended for patients with severe hepatic impairment (see section 5.2 of the SmPC). These patients should be monitored more closely for signs of toxicity (see section 4.8 of the SmPC). **Paediatric population:** The safety and efficacy of venetoclax in children aged less than 18 years have not been established. No data are available. Method of administration: Venclxyto film-coated tablets are for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablets whole with water at approximately the same time each day. The tablets should be taken with a meal in order to avoid a risk for lack of efficacy (see section 5.2 of the SmPC). The tablets should not be chewed, crushed, or broken before swallowing. During the dose-titration phase, venetoclax should be taken in the morning to facilitate laboratory monitoring. Grapefruit products, Seville oranges, and starfruit (carambola) should be avoided during treatment with venetoclax (see section 4.5 of the SmPC). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Concomitant use of strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase (see sections 4.2 and 4.5 of the SmPC). Concomitant use of preparations containing St. John's wort (see sections 4.4 and 4.5 of the SmPC). **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of safety profile: The overall safety profile of Venclxyto is based on data from 758 patients with CLL treated in clinical trials with venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab or as monotherapy. The safety analysis included patients from two phase 3 studies (CLL14 and MURANO), two phase 2 studies (M13-982 and M14-032), and one phase 1 study (M12-175). CLL14 was a randomised, controlled trial in which 212 patients with previously untreated CLL and comorbidities received venetoclax in combination with obinutuzumab. MURANO was a randomised, controlled trial in which 194 patients with previously treated CLL received venetoclax in combination with rituximab. In the phase 2 and phase 1 studies, 352 patients with previously treated CLL which included 212 patients with 17p deletion and 146 patients who had failed a B-cell receptor pathway inhibitor were treated with venetoclax monotherapy (see section 5.1 of the SmPC). The most commonly occurring adverse reactions ($\geq 20\%$) of any grade in patients receiving venetoclax in the combination studies with obinutuzumab or rituximab were neutropenia, diarrhoea, and upper respiratory tract infection. In the monotherapy studies, the most common adverse reactions were neutropenia/neutrophil count decreased, diarrhoea, nausea, anaemia, fatigue, and upper respiratory tract infection. The most frequently reported serious adverse reactions ($\geq 2\%$) in patients receiving venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab were pneumonia, sepsis, febrile neutropenia, and TLS. In the monotherapy studies, the most frequently reported serious adverse reactions ($\geq 2\%$) were pneumonia and febrile neutropenia. Tabulated list of adverse reactions: The frequencies of adverse reactions reported with Venclxyto, either in combination with obinutuzumab or rituximab or as monotherapy, are summarised in Table 4. Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Table 4: Adverse drug reactions reported in patients with CLL treated with venetoclax:

System organ class / Frequency (all grades)¹ / Adverse reactions. Infections and infestations: Very common: Pneumonia, Upper respiratory tract infection; Common: Sepsis, Urinary tract infection. **Grade ≥ 3 :** Common: Sepsis, Pneumonia, Urinary tract infection, Upper respiratory tract infection; **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Neutropenia, Anaemia, Lymphopenia; Common: Febrile neutropenia, **Grade ≥ 3 :** Very common: Neutropenia, Anaemia; Common: Febrile neutropenia; **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalcaemia; Common: Tumour lysis syndrome, Hyperuricaemia; **Grade ≥ 3 :** Common: Tumour lysis syndrome, Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalcaemia, Hyperuricaemia; **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Constipation; **Grade ≥ 3 :** Common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea; Uncommon: Constipation; **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue; **Grade ≥ 3 :** Common: Fatigue; **Investigations:** Common: Blood creatinine increased. **Grade ≥ 3 :** Uncommon: Blood creatinine increased. ¹Only the highest frequency observed in the trials is reported (based on studies CLL14, MURANO, M13-982, M14-032, and M12-175). **Discontinuation and dose reductions due to adverse reactions:** Discontinuations due to adverse reactions occurred in 16% of patients treated with venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab in the CLL14 and MURANO studies, respectively. In the monotherapy studies with venetoclax, 11% of patients discontinued due to adverse reactions. Dose reductions due to adverse reactions occurred in 21% of patients treated with the combination of venetoclax and obinutuzumab in the CLL14 study, in 15% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study and 14% of patients treated with venetoclax in the monotherapy studies. Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 74% of patients treated with the combination of venetoclax and obinutuzumab in the CLL14 study and in 71% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study; the most common adverse reaction that led to dose interruption of venetoclax was neutropenia (41% and 43% in the CLL14 and MURANO studies, respectively). In the monotherapy studies with venetoclax, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 40% of patients; the most common adverse reaction leading to dose interruption was neutropenia (5%). Description of selected adverse reactions: **Tumour lysis syndrome:** Tumour lysis syndrome is an important identified risk when initiating venetoclax. In the initial Phase 1 dose-finding studies, which had a shorter (2 to 3 week) titration phase and higher starting dose, the incidence of TLS was 13% (10/77; 5 laboratory TLS; 5 clinical TLS), including 2 fatal events and 3 events of acute renal failure, 1 requiring dialysis. The risk of TLS was reduced after revision of the dosing regimen and modification to prophylaxis and monitoring measures. In venetoclax clinical studies, patients with any measurable lymph node ≥ 10 cm or those with both an $ALC \geq 25 \times 10^9/l$ and any measurable lymph node ≥ 5 cm were hospitalised to enable more intensive hydration and monitoring for the first day of dosing at 20 mg and 50 mg during the titration phase (see section 4.2 of the SmPC). In 168 patients with CLL starting with a daily dose of 20 mg and increasing over 5 weeks to a daily dose of 400 mg in studies M13-982 and M14-032, the rate of TLS was 2%. All events were laboratory TLS (laboratory abnormalities that met ≥ 2 of the following criteria within 24 hours of each other: potassium > 6 mmol/l, uric acid > 476 μ mol/l, calcium < 1.75 mmol/l, or phosphorus > 1.5 mmol/l; or were reported as TLS events) and occurred in patients who had a lymph node ≥ 5 cm or $ALC \geq 25 \times 10^9/l$. No TLS with clinical consequences such as acute renal failure, cardiac arrhythmias or sudden death and/or seizures was observed in these patients. All patients had $CrCl \geq 50$ ml/min. In the open-label, randomised phase 3 study (MURANO), the incidence of TLS was 3% (6/194) in patients treated with venetoclax + rituximab. After 77/389 patients were enrolled in the study, the protocol was amended to incorporate the current TLS prophylaxis and monitoring measures described in Posology (see section 4.2 of the SmPC). All events of TLS occurred during the venetoclax dose-titration phase and resolved within two days. All six patients completed the dose titration and reached the recommended daily dose of 400 mg of venetoclax. No clinical TLS was observed in patients who followed the current 5-week dose-titration schedule and TLS prophylaxis and monitoring measures (see section 4.2 of the SmPC). The rates of grade ≥ 3 laboratory abnormalities relevant to TLS were hyperkalaemia 1%, hyperphosphataemia 1%, and hyperuricaemia 1%. In the open-label, randomised phase 3 study (CLL14), the incidence of TLS was 1.4% (3/212) in patients treated with venetoclax + obinutuzumab. All three events of TLS resolved and did not lead to withdrawal from the study. Obinutuzumab administration was delayed in two cases in response to the TLS events. **Neutropenia and infections:** Neutropenia is an identified risk with Venclxyto treatment. In the CLL14 study, neutropenia (all grades) was reported in 58% of patients in the venetoclax + obinutuzumab arm; 41% of patients treated with venetoclax + obinutuzumab experienced dose interruption and 2% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 25% of patients and grade 4 neutropenia in 28% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 22 days (range: 2 to 363 days). Febrile neutropenia was reported in 6% of patients, grade ≥ 3 infections in 19%, and serious infections in 19% of patients. Deaths due to infection occurred in 1.9% of patients while on treatment and 1.9% of patients following treatment discontinuation. In the MURANO study, neutropenia (all grades) was reported in 61% of patients in the venetoclax + rituximab arm. Forty-three percent of patients treated with venetoclax + rituximab experienced dose interruption and 3% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 32% of patients and grade 4 neutropenia in 26% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 8 days (range: 1 to 712 days). With venetoclax + rituximab treatment, febrile neutropenia was reported in 4% of patients, grade ≥ 3 infections in 18%, and serious infections in 21% of patients. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in the SmPC. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tablets), EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 tablets), EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tablets). **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 04/2020. **On prescription.** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

abbvie

 **VENCLXYTO**[®]
venetoclax tablets

ALAN: forte augmentation des consultations psycho-sociales

L'association ALAN – Maladies Rares Luxembourg vient de publier son rapport d'activité 2019. On y note qu'ALAN a soutenu près de 400 patients et familles touchés par une maladie rare, représentant plus de 200 maladies différentes. Le nombre de consultations psycho-sociales effectuées par l'équipe pluridisciplinaire d'ALAN en 2019 a augmenté de 40% par rapport à l'année précédente.

Outre ses services de consultations et d'activités sportives adaptées, l'association s'est beaucoup investie dans la sensibilisation, dans le renforcement des partenariats internationaux et dans le Plan National Maladies Rares - au sein duquel *Semper Luxembourg* est également investi, notamment à travers le lancement de l'Infoline Maladies Rares Luxembourg.

Le service de consultation

Pour soutenir les personnes concernées et leurs familles face à ces défis, ALAN propose un service de consultation offrant des conseils psychologiques, ainsi qu'un soutien administratif et social pour informer, guider et assister les concernés dans plusieurs domaines, dont, notamment, l'accès aux soins de santé, les procédures administratives, les droits sociaux, l'éducation, le travail, la vie familiale et l'inclusion sociale.

En 2019, les assistants sociaux et psychologues d'ALAN ont soutenu 398 patients et leurs familles. L'association a constaté une importante augmentation des demandes au fil des derniers ans. En effet, le nombre de demandes a quasiment doublé en trois ans, ce qui a mené ALAN à considérablement augmenter le nombre de consultations psycho-sociales offertes gratuitement aux concernés.

Parmi les 208 maladies différentes que le service a rencontrées, les plus fréquentes étaient celles touchant le système nerveux, les muscles et le système immunitaire. L'analyse démographique des demandes montre cependant

que les maladies rares ne pratiquent aucune forme de discrimination: des personnes de tout âge, sexe, région et nationalité sont affectées.

Le service d'activités récréatives

ALAN organise des activités récréatives et sportives adaptées pour ses membres concernés par une maladie rare, afin de favoriser leur bien-être, leur confiance et leur estime de soi. En 2019, 52 adultes et enfants ont profité de cette offre en participant régulièrement aux cours de relaxation, aux activités aquatiques ou encore aux journées de découverte de la thérapie équestre.

L'Infoline Maladies Rares Luxembourg

En Novembre 2019, dans le cadre du premier Plan National Maladies Rares 2018-2022, le Ministère de la Santé a lancé le service «Infoline Maladies Rares Luxembourg», une première ligne de support pour les personnes touchées par une maladie rare, leur entourage et les professionnels de la santé. Ce service est assuré par l'équipe de consultation d'ALAN sur mandat de la Direction de la Santé. L'adresse de courriel et la ligne téléphonique mise en place sont à la disposition des quelque 30.000 personnes concer-



nées au Luxembourg, afin de faciliter une prise en charge adéquate.

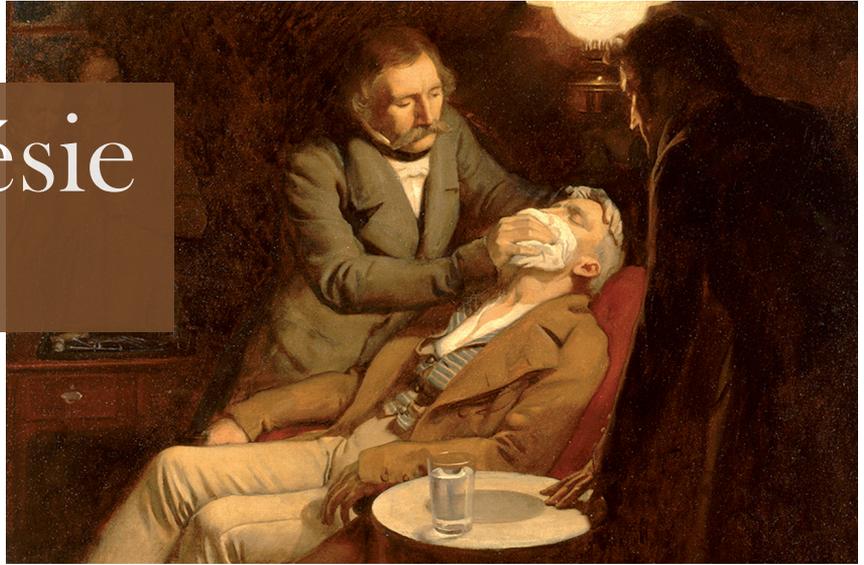
Par ailleurs, les membres de l'équipe opérationnelle et du Conseil d'Administration d'ALAN ont participé dans d'autres groupes de travail du plan national en 2019. Deux aspects particuliers concernent le recensement des maladies rares au pays et l'élaboration d'un guide d'orientation pour les personnes vivant avec une maladie rare.

L'engagement international & la sensibilisation

Pour défendre les intérêts de toutes les personnes touchées par une maladie rare, ainsi que des associations qui les représentent, ALAN développe et renforce des partenariats internationaux. Ainsi, ALAN s'associe aux organisations et initiatives internationales qui visent à apporter une meilleure reconnaissance des maladies rares et des changements politiques. En 2019, les membres du Conseil d'Administration et de la direction d'ALAN ont participé à 8 conférences, workshops et campagnes de sensibilisation internationales. ■

Le rapport d'activités est disponible sur le site d'ALAN: www.alan.lu/downloads/rapports/9522.pdf

L'anesthésie à l'éther



PARACELSE (1493–1541) avait remarqué les propriétés hypnotiques de l'éther en 1540 en observant des poules „es ist so süß, dass es auch von Hühnern gefressen wird, diese schlafen dann ein und wachen nach einer Weile ohne Schaden genommen zu haben wieder auf“, sans pourtant introduire la substance dans la pratique médicale.

L'histoire tonitruante de l'éther comme anesthésique ne débuta que par une sottise: les «ether-parties» organisées aux USA à partir de l'hiver 1841/42 pour amuser la jeunesse de la ville de Rochester/NY. L'organisateur de ces soirées était l'étudiant en médecine William Edward CLARKE (1819-1898) qui observait... que les coups et blessures encaissés au cours de ces soirées turbulentes ne faisaient pas mal !

- En janvier 1842 – une dent arrachée à Miss Hobbie à Rochester par le dentiste Elijah POPE (1816-1856) après administration d'éther par le susnommé CLARKE, toujours étudiant. Convaincu par son maître de stages (mentor), le prof. Elliott Mott MOORE (1814-1902), que l'anesthésie n'était autre que l'expression de l'hystérie féminine, il ne donna pas suite à son observation – méfiez-vous de l'opinion d'autrui ! Il en ira tout autrement avec un autre

participant de ces super-boums, le médecin de campagne Crawford Williamson LONG (1815-1878) de Jefferson/Georgia:

- le 30 mars 1842 il enleva un premier kyste dans la nuque d'un patient après inhalation d'éther (dtsch. Diäthyläther; engl. sulfuric ether), un second kyste fut enlevé le 6 juin sur le même patient. LONG va diffuser son observation et n'hésitera pas à accoucher son épouse sous éther le 27 décembre 1845, plus qu'un an avant James SIMPSON (1811-1870) en Angleterre (19 janvier 1847). C'est donc en fait à lui que revient l'honneur d'être l'ancêtre des anesthésistes. Il ne suffit pas d'inventer,

MORTON anesthésiant son premier patient au moyen d'un mouchoir imbibé d'éther.

il faut publier et communiquer sa découverte !

Suivirent 4 années d'un calme relatif pendant lesquelles le dentiste William Thomas Green MORTON (1819-1868) s'appliquait à étudier les propriétés de l'éther sur des souris, des poissons, des insectes, des poules et sur son propre chien *Nig* avant d'en venir à une expérience sur lui-même. Quand la porte de son cabinet s'ouvrit en septembre 1846, il était prêt pour administrer l'éther à un patient, qui hélas lui demandait l'extraction d'une dent sous mesmérization, c.à.d. sous hypnose. MORTON arrivait à le convaincre d'accepter une technique bien plus efficace mais non publiée, non reconnue par la médecine scolaire: l'éthérisation:

- le 30 septembre 1846 MORTON administrait de l'éther à Ebenezer (Eben) Hopkins Frost (1824–1866),

L'histoire tonitruante de l'éther comme anesthésique ne débuta que par une sottise: les «ether-parties» organisées aux USA à partir de l'hiver 1841/42 pour amuser la jeunesse de la ville de Rochester/NY.

un jeune professeur de musique, virtuose du violoncelle, pour lui arracher une dent enrâgée.

Le *Daily Journal* se fit l'écho de cette réussite le 1^{er} octobre 1846. Le chirurgien Henry Jacob BIGELOW (1818-1890) lut cet article rapportant l'exploit de MORTON, prit contact avec celui-ci et assista à une autre intervention sous éther. Le fameux «ether-day» se déroulera le 16 octobre 1846, au *Massachusetts General Hospital* – MORTON avait réussi à positionner son invention devant un public «comme il faut».

Impressionné par ces démonstrations BIGELOW fit un exposé devant la *Boston Society of Medical Improvement* le 9 novembre qui se répandra par voie de presse dans le monde entier. Fin novembre il informa personnellement le médecin et botaniste Francis BOOTT (1792-1863), né à Boston comme lui, mais vivant à Londres depuis 1820, sa lettre quittant Boston le 28 novembre 1846 et débarquant à Londres le 17 décembre. Un voisin privilégié de BOOTT fut immédiatement informé: le dentiste James ROBINSON (1813-1862)...

Éthérisations en Europe

L'anesthésie générale «européenne» ne tarda pas, une intervention sous éther fut arrangée au domicile de BOOTT le 19 décembre 1846: une dent arrachée à Mrs. Dondale par le dentiste ROBINSON - devant témoins... parmi eux le chirurgien-star de l'époque, Robert LISTON (1794-1847). ROBINSON utilisait, sans trop de succès, un vaporisateur greffé sur le modèle d'un appareil servant à fabriquer l'eau gazifiée.

Impressionné par cette démonstration, LISTON dépassa le jeune ROBINSON en amputant la jambe à un homme le 21 décembre 1846 au *North London Hospital*, assisté par le chirurgien attiré de la maison William Henry RAMSOME (1823-1907) et l'étudiant en médecine William SQUIRE (1825-

La découverte consiste dans l'emploi d'un moyen fort simple: l'inspiration de la vapeur d'éther sulfurique, qui rend l'opéré entièrement insensible à la douleur pendant quelques minutes.

1899) en formation chez LISTON, qui s'occupait de l'anesthésie en se servant du vaporisateur susdit amélioré dare-dare par l'oncle Pierre...

Le patient souffrait d'une ostéomyélite chronique de son tibia droit et portait un nom que vous n'oublierez pas de si vite: Frédéric Churchill, sans liens de parenté connus avec le fameux Winston Churchill, premier ministre britannique de 1940 à 1945 et de 1951 à 1955.

Rapport dans la presse luxembourgeoise

Et la presse luxembourgeoise d'en informer ses lecteurs à la mi-janvier: «Une importante découverte. Les journaux des Etats-Unis viennent de faire connaître au monde médical une découverte dont l'humanité aura à se réjouir, car elle fait disparaître la douleur, accompagnement obligé jusqu'ici de toute opération chirurgicale. Ceci n'est point un conte en l'air ni ce que l'on appelle un puff, c'est

une découverte dont l'authenticité vient d'être vérifiée en Angleterre pendant plusieurs opérations; elle est maintenant acquise à la science, et l'on doit la considérer comme un immense bienfait. On doit cette découverte à deux dentistes qui l'ont employée avec le plus grand succès pour faciliter l'extraction des dents; elle est bientôt entrée dans le domaine de la chirurgie proprement dite, et le *Journal de médecine et de chirurgie de Boston* en a raconté les merveilles. Les docteurs Ware et Warren, de Boston, se sont empressés d'envoyer à la *Revue anglaise et étrangère de médecine, publiée à Londres*, une relation des principaux faits qui se rapportent à cette découverte, et les lettres de ces médecins distingués ont été reproduites dans le numéro XLV de ce journal.

La découverte consiste dans l'emploi d'un moyen fort simple: l'inspiration de la vapeur d'éther sulfurique, qui rend l'opéré entièrement insensible à la douleur pendant quelques minutes. Cet état d'insensibilité dure de trois à huit minutes au plus, mais elle est complète durant ce temps. On a amputé des cuisses, extirpé des seins malades, arraché des dents sans que les patients éprouvassent la plus légère souffrance. Les effets, il est vrai, ne sont pas toujours les mêmes. Quelquefois l'insensibilité est telle que le malade n'a conscience de rien; d'autres fois le malade perçoit ce que l'on fait, mais d'une manière vague, comme dans un rêve, et sans éprouver de douleur. L'emploi de ce moyen n'a aucun fâcheux résultat; dans quelques cas les malades éprouvent quelques sensations désagréables dans la tête pendant une heure ou deux, d'autres restent un peu languissants toute la journée, mais ces effets, qui sont rares d'ailleurs, se dissipent entièrement le lendemain. Le journal de médecine de



Appareil de SQUIRE 1847, Museum of the Royal College of Surgeons, Edinburgh.

Boston, dont nous avons parlé, cite six opérations dans lesquelles ce moyen a parfaitement réussi. Dans les trois premiers cas il s'agit de l'extraction de dents molaires chez un jeune homme de seize ans, une jeune fille du même âge et chez un garçon de douze ans. Dans les deux autres il s'est agi de deux amputations de la cuisse, et chaque fois l'insensibilité a été telle que les opérations n'ont fait éprouver aucune douleur. Le 22 décembre dernier, M. Liston, chirurgien de l'hôpital du 'University college' à Londres, a employé ce moyen sur un homme dont il avait à amputer la cuisse. Aussitôt après avoir été placé sur la table à opérations, le malade commença à inspirer la vapeur d'éther et perdit toute sensibilité au bout de deux à trois minutes. On procéda immédiatement à l'opération; le membre fut enlevé en moins d'une minute. Le malade resta sans mouvement pendant les incisions et la ligature des artères. Cette partie de l'opération étant terminée, il s'éveilla à demi et répondit doucement aux questions qui lui furent adressées. Il dit qu'il n'avait éprouvé aucune douleur quoiqu'il n'eût pas entièrement perdu la conscience de lui-même; il avait entendu quelques paroles et avait senti qu'on faisait quelque chose à sa cuisse; mais il ne savait pas que l'opération était faite. Lorsqu'on le lui dit, il fut fort joyeux d'être délivré de ce membre malade sans avoir senti de douleur. Le même jour M. Liston pratiqua l'une des plus douloureuses opérations de la chirurgie, l'arrachement d'un ongle, sur un homme engourdi par le même moyen et qui ne ressentit aucune douleur. Enfin, le 1^{er} janvier dernier, M. Lansdown, chirurgien de l'hôpital général de Bristol, essaya l'effet de l'inspiration de la vapeur d'éther sur un homme auquel il avait à pratiquer l'amputation de la jambe. M. Herapath, le célèbre chimiste anglais, assistait à cette opération dont il décrit les principales circonstances dans une lettre qu'il a adressée au Times et au Daily-New et insérée dans ces journaux le 4 janvier. «Nous venons, dit M. Herapath, d'expérimenter avec le plus



Etat d'une anesthésie délivrée par sœur Mary Bernard, 1877.

grand succès le procédé américain, qui consiste à administrer la vapeur d'éther comme moyen d'émausser la sensibilité nerveuse. On devait amputer la jambe d'un jeune homme à l'hôpital général de Bristol, et l'on saisit cette occasion pour l'expérience. L'opération dura longtemps, car il fallait disséquer plusieurs branches artérielles; elle continua pendant quinze minutes, et pendant tout ce temps le malade fut maintenu dans un état parfait de tranquillité, sans parole ni mouvement. Il dit ensuite qu'il avait eu conscience de l'opération, mais sans douleur, si ce n'est la sensation que produirait une égratignure (scratch). Pendant l'opération, on pouvait l'exciter ou le calmer alternativement au moyen du vin [sic] d'une part ou de la vapeur d'éther de l'autre.

Il n'est besoin d'aucun appareil compliqué; voici celui dont on s'est servi: on a pris une très grande vessie ordinaire à laquelle on a adapté un tuyau à l'extrémité duquel on a vissé un bout d'ivoire creusé en godet et percé d'un large trou qui communiquait avec le tuyau, ce trou pouvait être hermétiquement fermé comme dans le petit appareil dont on se sert pour gonfler les coussins à air. Ou versa une once d'éther sulfurique ordinaire dans la vessie que l'on gonfla aussitôt, et posant le pouce sur le go-

det on agita vivement la vessie afin de saturer de vapeur l'air qui y était contenu. Lorsque le malade fut prêt à être opéré, on lui ferma les narines, on introduisit le godet dans la bouche en tenant les lèvres autour du godet avec les doigts pour que la vapeur ne se perdît pas. Le malade inspira et expira la vapeur pendant une ou deux minutes et aussitôt les lèvres cessèrent de se contracter. On fit alors immédiatement la première incision. En trois minutes l'effet de la vapeur était sur le point de cesser; on introduisit de nouveau le godet dans la bouche, et l'on agit de la même manière pendant toute la durée de l'opération. Si le pouls indiquait une trop grande dépression des forces, un peu de vin en rétablissait l'élasticité. Après l'opération le malade se réveilla parfaitement calme et tranquille et dit qu'il n'avait éprouvé aucune douleur soit pendant l'incision de la peau ou des chairs, le sciage de l'os ou la ligature des vaisseaux artériels. Depuis qu'il est amputé, le malade a mieux dormi qu'il ne l'a fait pendant les dix dernières nuit, et son état est très favorable. L'appareil dont on se sert à Boston consiste en un vase globulaire en verre à double goulot qui contient des éponges pour augmenter la surface de vaporisation. Une des ouvertures laisse pénétrer l'air qui, se chargeant de vapeur d'éther, traverse le second

NOUVEAU! DEPUIS LE 1^{ER} MAI 2020

Pour vos patients souffrant de polypose
naso-sinusienne sévère*

DUPIXENT[®]

(dupilumab) Injection

UNE NOUVELLE DIRECTION

Dupixent[®] est la PREMIERE biothérapie
approuvée dans l'UE pour les adultes souffrant
de polypose naso-sinusienne sévère**1



Dupixent[®] est un anticorps monoclonal 100% humain qui
inhibe les voies de signalisation des IL-4 et IL-13²

INDICATIONS*

- Traitement de la polypose naso-sinusienne sévère
- Traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2
- Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère

DOSAGE DANS LA POLYPOSE NASO- SINUSIENNE SÉVÈRE

- Une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines

ADMINISTRATION**

- Au cabinet médical
- À la maison

* Pour l'indication complète, veuillez consulter la notice.

** Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer.

Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab avant l'utilisation devra être assurée, conformément aux instructions d'utilisation dans la notice.

1. Press Release Source: Sanofi (EURONEXT: SAN) (NASDAQ: SNY), October 29, 2019

2. SmPC Dupixent[®], last version

SANOFI GENZYME 

SANOFI ET REGENERON COLLABORENT DANS LE PROGRAMME
DE DÉVELOPPEMENT ET LA COMMERCIALISATION DE DUPIXENT[®]

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Dupixent 300 mg/200 mg, solution injectable en seringue préremplie. Dupixent 300 mg/200 mg, solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Dupilumab 300 mg/200 mg, solution injectable en seringue préremplie. Chaque seringue préremplie à usage unique contient 300 mg/200 mg de dupilumab dans 2 ml/1,4 ml de solution (150 mg/ml/175 mg/ml) respectivement. Dupilumab 300 mg/200 mg, solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli à usage unique contient 300 mg/200 mg de dupilumab dans 2 ml/1,4 ml de solution (150 mg/ml/175 mg/ml) respectivement. Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine (IL)-4, inhibant de ce fait les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection) Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** **Dermatite atopique** Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. **Asthme** Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. **Polypose naso-sinusienne (PNS)** Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué. **Posologie Dermatite atopique Adultes** Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. **Adolescents** Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans est détaillé dans le tableau 1. **Tableau 1 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique**

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes (toutes les deux semaines)
Moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales. L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès. **Asthme** La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est : asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte : une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée, autres situations, une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée. Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement. Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme. **Polypose naso-sinusienne** La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines. Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines. **Dose oubliée** En cas d'oubli d'une dose, celle-ci sera administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris. **Populations spéciales-Sujets âgés (> 65 ans)** Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés. **Insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées. **Insuffisance hépatique** Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Poids corporel** Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique ou de PNS. Pour les patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée toutes les 2 semaines est de 200 mg (< 60 kg) ou de 300 mg (\geq 60 kg). **Patients pédiatriques** La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans présentant un asthme sévère. Aucune donnée n'est disponible. La polypose naso-sinusienne n'apparaît habituellement pas chez les enfants. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie sous-cutanée Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras. Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de 300 mg/pour la dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg) respectivement dans des sites d'injection différents. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est douloureuse, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices. Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab avant l'utilisation devra être assurée, conformément aux instructions d'utilisation dans la notice. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES** Dermatite atopique Adultes atteints de dermatite atopique **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection, la conjonctivite, la blépharite, et l'herpès buccal. De très rares cas de maladie sévère ou de réaction de type maladie sévère ont été rapportés au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans la dermatite atopique. Dans des études en monothérapie, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 1,9 % dans le groupe placebo, 1,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines, 1,5 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine. Dans l'étude en association avec des corticostéroïdes topiques (CST), la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 7,6 % dans le groupe placebo + CST, 1,8 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST, et 2,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST. **Tableau des effets indésirables** La sécurité du dupilumab a été évaluée dans quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo et dans une étude de recherche de dose chez des patients souffrant d'une forme modérée à sévère de dermatite atopique. Au cours de ces 5 études, 1 689 sujets ont été traités par injections sous-cutanées de dupilumab, avec ou sans association aux corticostéroïdes topiques (CST). Un total de 305 patients a été traité par dupilumab pendant au moins 1 an. Le Tableau 2 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la dermatite atopique, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 2 : Liste des effets indésirables dans la dermatite atopique**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite Herpès oral
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare	Maladie sévère/réaction de type maladie sévère
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalée
<i>Affections oculaires</i>	Fréquent	Conjonctivite allergique Prurit oculaire Blépharite
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Réactions au site d'injection

Adolescents atteints de dermatite atopique La sécurité du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de sécurité issu des études réalisées chez des

adultes atteints de dermatite atopique. La sécurité à long terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert réalisée chez des patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de sécurité observé à la semaine 16 dans l'étude AD-1526. Le profil de sécurité à long terme du dupilumab observé chez les adolescents était en accord avec celui observé chez les adultes atteints de dermatite atopique **Asthme Résumé du profil de sécurité** L'effet indésirable le plus fréquent était un érythème au site d'injection. Une réaction anaphylactique a été signalée dans de très rares cas au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans l'asthme. Dans les études DRI12544 et QUEST, le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 4,3 % dans le groupe placebo, de 3,2 % dans le groupe dupilumab 200 mg 1x/2 semaines et de 6,1 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines. **Effets indésirables** Un total de 2 888 patients adultes et adolescents présentant un asthme modéré à sévère ont été évalués dans 3 essais multicentriques randomisés, contrôlés contre placebo, d'une durée de 24 à 52 semaines (DRI12544, QUEST et VENTURE). Parmi eux, 2 678 avaient des antécédents d'une ou de plusieurs exacerbations sévères dans l'année précédant l'inclusion malgré l'utilisation régulière d'une dose moyenne à élevée de corticostéroïdes inhalés associée à un ou plusieurs autres traitements de fond (DRI12544 et QUEST). Au total, 210 patients présentant un asthme cortico-dépendant et recevant une dose élevée de corticostéroïdes inhalés associée à deux autres traitements au maximum, ont été inclus (VENTURE). Le tableau 3 présente la liste des effets indésirables observés pendant les essais cliniques dans l'asthme, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 3 : Liste des effets indésirables liés à l'asthme**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare	Réaction anaphylactique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Érythème au site d'injection Cedème au site d'injection Douleur au site d'injection Prurit au site d'injection

Polypose naso-sinusienne Résumé du profil de sécurité Les événements indésirables les plus fréquents étaient les réactions et les cedèmes au site d'injection. Sur l'ensemble des données de sécurité, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 2,0% dans le groupe dupilumab 300 mg 1 fois toutes les 2 semaines et de 4,6% dans le groupe placebo. **Tableau des effets indésirables** Au total, 722 patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne ont été évalués dans 2 études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, multicentriques d'une durée de 24 et de 52 semaines (SINUS-24 et SINUS-52). Les données de sécurité présentées sont issues des 24 premières semaines de traitement. Le tableau 4 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la polypose naso-sinusienne par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 4 : Liste des effets indésirables dans les études cliniques portant sur la PNS**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Réaction au site d'injection Cedème au site d'injection

Description de certains effets indésirables dans les indications dermatite atopique, asthme et PNS. Hypersensibilité De très rares cas de maladie sévère ou de réaction de type maladie sévère et de réaction anaphylactique ont été rapportés après l'administration du dupilumab. **Événements apparentés à une conjonctivite** Une conjonctivite est survenue plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite était guérie ou en cours de guérison pendant la période de traitement. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polypose naso-sinusienne, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique. **Eczéma herpeticum** Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. **Hyperéosinophilie** Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (\geq 5 000 cellules/µl) a été rapportée chez < 2 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo. **Infections** Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients traités par le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Il n'y a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polypose naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3% des patients traités par dupilumab et chez 1,3% des patients traités par placebo. **Immunogénicité** Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité. La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab. Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polypose naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1 fois toutes les 2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 4 % des patients présentant une dermatite atopique, un asthme ou une polypose naso-sinusienne dans les groupes placebo dans les études de 52 semaines ont les schémas posologiques étaient de 200 mg et de 300 mg administrés toutes les 2 semaines, étaient également positifs pour les anticorps dirigés contre le dupilumab; Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentaient des anticorps neutralisants. Moins de 0,6 % des patients a présenté un titre élevé d'anticorps anti-médicament (ADA) associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sévère et un patient présentant une réaction de type maladie sévère (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés. **Population pédiatrique** Le profil de sécurité observé chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans dans les études cliniques pour la dermatite atopique était similaire à celui observé chez les adultes. Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme a été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de sécurité observé était similaire à celui observé chez les adultes. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.afmps.be – E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crp@chru.nancy.fr – Tél.: (+33) 383 656085/87 – Fax: (+33) 383 656133 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.eatl.lu – Tél.: (+352) 24785592 – Fax: (+352) 24795615 **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** sanofi-aventis groupe - 54, rue La Boétie - 75008 Paris - France **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1229/001 - EU/1/17/1229/002 - EU/1/17/1229/003 - EU/1/17/1229/004 - EU/1/17/1229/005 EU/1/17/1229/006 - EU/1/17/1229/007 - EU/1/17/1229/008 - EU/1/17/1229/017 - EU/1/17/1229/018 EU/1/17/1229/019 - EU/1/17/1229/020 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 26 septembre 2017 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 12/2019** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/DELIVRANCE> : SUR PRESCRIPTION MEDICALE

goulot pour pénétrer dans les poumons; à l'expiration l'air lève une petite soupape placée près du godet que l'on tient dans la bouche du malade, il s'échappe dans l'appartement pour que la vapeur contenue dans le vase ne soit pas altérée par son contact. M. Liston s'est servi d'un ingénieux appareil préparé par M. Squire, pharmacien. C'est l'appareil de North [sic], à l'orifice supérieur duquel on a adapté un entonnoir en verre, rempli par une éponge imbibée d'éther, et ayant à l'orifice inférieur un tube flexible de Read. L'éther tombant par le goulot de l'entonnoir se vaporisait; et la vapeur descendant dans le fond du vase s'échappait par le tube flexible pour pénétrer dans les poumons. Mais comme on l'a vu dans l'observation citée par M. Herapath, l'appareil fort simple dont on s'est servi à l'hôpital de Bristol, remplit toutes les conditions. La découverte des docteurs C.-T. Jackson et Morton, de Boston, est donc bien une des plus heureuses que l'on ait faites dans ces derniers temps» éditeur responsable V. Hofman (Courrier du gr.-d. de Luxembourg, 13 janvier 1847).

L'article un peu long je l'avoue, pour une citation, commence par deux noms – qui au fond, ne font pas une vraie paire:

- le médecin bostonien John WARE (1795-1864) rentré dans sa ville natale quelques jours après l'«ether-day», d'informer son confrère londonien John FORBES (1787-1861), éditeur de la «English and Foreign Medical Review», qu'un événement majeur avait eu lieu; il était l'un des premiers à anesthésier ses patients: «war der erste, der zu solchen Operationen überging. Er nahm ebenfalls zuerst Zähne aus, extirpirte darauf eine kranke Weiberbrust [sic] und amputierte einen Oberschenkel. Alle

Kranken fühlten keinen Schmerz» (Ergänzungsblätter zu allen Conversations-lexiken, Leipzig 24. Februar 1847 Nr.87 p.545).

- et le chirurgien, d'origine bostonienne également, John Collins WARREN (1778-1856), acteur et opérateur du «ether-day»: il avait profité de l'anesthésie à l'éther réalisée par le dentiste William Th. G. MORTON pour enlever un hémangiome du cou d'un jeune homme le 16 octobre 1846, au Massachusetts General Hospital...

James Goodall LAWNSDOWN (1804-1871) du Bristol General Hospital amputa un homme le 31 décembre 1846 d'une jambe – première intervention sous éther sur le continent européen. L'histoire de l'anesthésie apparaît comme un fatras inextricable de récits contradictoires, d'inventions techniques et de découvertes chimiques entremêlées de drames humains, de mensonges et de falsifications.

Un bricoleur

Le 'tube flexible de READ' du fabricant d'instruments John READ (35, Regent Circus, Piccadilly, London) servait – dans les années 1820 - à insuffler ou de l'eau ou de l'air dans l'estomac en se servant de la READ Stomach Pump, utilisée par la suite également pour des lavements de l'intestin grêle (Dr. J. Johnson's Medico-Chirurg. Review, N°78 oct. 1843, cit. John Read, *A Brief Account of the Origin and Progress of the Patent Syringe Or Stomach p.7*).

La patente de READ était fort contestée à l'époque et revendiquée par d'autres fabricants, tel Edward JUKES. John READ (1760-1847), fils d'un fermier de la région du Kent avait drainé les marécages de la région au moyen de briques creuses trouées et de

pompes avant d'inventer les pompes médicales munies d'une soupape à bille. Il mourut le 3 mai 1847 à l'âge de 86 ans (*The Gentleman's Magazine, Vol XXVIII London 1847 p.101*).

Un pharmacien

On retrouve dans le texte d'autres noms complètement oubliés de nos jours, tel celui d'un pharmacien-chimiste et fabricant d'instruments en verre de tout genre, un certain Peter SQUIRE (1798-1884), adaptant l'appareil d'un docteur en médecine John Mervin NOOTH (1737-1828)... fabricant de limonade: "a sponge wetted with ether being placed in the upper part, the vapour being heavier than atmospheric air, descends through the tube to the lower vessel, to which is attached a flexible tube and mouthpiece" (*Discovery of a new hypnopoietic, in: The Pharmaceutical Journal 1 January 1847: 336-38*).

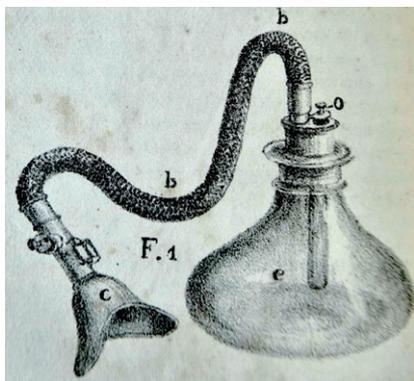
Un médecin et un dentiste

Le texte (*Courrier du gr.-d. de Luxembourg, 13 janvier 1847*) se termine sur les noms de deux pionniers, les docteurs «C.-T. Jackson et Morton».

Charles Thomas JACKSON (1805-1880) découvrit les propriétés anesthésiantes du sulfate d'éther – en 1840 selon une lettre qu'il adressa à Elia de Beaumont en 1846 - et en informa le dentiste MORTON, quand celui-ci vint le voir en 1846 pour emprunter un ballon qu'il se proposait de remplir d'air atmosphérique afin de faire inhaler le contenu banal à une patiente anxieuse en lui suggérant que cet air la débarrasserait de ses douleurs – on sent l'influence du mesmerisme: il suffit de croire pour qu'un effet se produise! JACKSON ne voulait participer à cette duperie et proposa à MORTON d'essayer sa découverte: l'inhalation d'éther.

William Thomas Green MORTON (1819-1858) de pratiquer une première intervention sous éther le 30 octobre 1846, en utilisant le sulfure

Quelquefois l'insensibilité est telle que le malade n'a conscience de rien; d'autres fois le malade perçoit ce que l'on fait, mais d'une manière vague, sans éprouver de douleur.



Aide-mémoire d'ISNARD, Paris 1849', p.41

d'éther, vendu par le pharmacien Joseph BURNET (1820-1894) de la Tremont Street à Boston.

Je sais fort bien que d'autres versions circulent, l'une plus fantasque que l'autre - que MORTON aurait tiré son idée d'inhaler l'éther des *Elements of Materia Medica and Therapeutics* du pharmacien londonien Jonathan PEIREIRA (1804-1853) parus dans une édition américaine en 1843 (*From the second London edition enlarged and improved with notes and additions by Joseph CARSON, Philadelphia, Lea and Blanchard 2 Vol*), que MORTON était le vrai inventeur du procédé, soit. Les deux contreparties, le médecin, géologue et chimiste JACKSON et le dentiste MORTON ont fini leur périple terrestre sur un même cimetière, le Mount Auburn Cemetery à Cambridge, Massachusetts.

L'éthérisation ne mit que 2 semaines pour traverser la Manche et passer les portes des grands hôpitaux:

- 12 janvier 1847: Joseph-François MALGAIGNE (1806-1865), à l'Hôpital St. Louis de Paris,
- 24 janvier 1847: Johann Ferdinand HEYFELDER (1798-1869), à la *Chirurgisch-ärztliche Klinik* de l'Université de Erlangen en Allemagne.

Impacts militaires

Dans son Aide-mémoire de l'opérateur édité en 1849, le chirurgien-major de 1^{ère} classe, professeur de pathologie externe et de médecine opératoire à

l'hôpital militaire d'instruction de Metz, Jean Auguste ISNARD (1817-1875) s'empressa de décrire l'appareil pour l'éthérisation: «e. Récipient en verre dans lequel on verse l'éther sur quelques fragments d'éponge. o, Ouverture pouvant se fermer en partie ou en totalité. C'est par là que passe l'air pour pénétrer dans la bouteille, d'où il sort par le tuyau d'inspiration, b. en entraînant les vapeurs d'éther. c. Embouchure qu'on applique sur la bouche» (p.41).

Je vois les chirurgiens prussiens de l'hôpital militaire de Luxembourg lire et relire le texte de leur confrère et rival mezzin et commander auprès de leurs supérieurs à Frankfort un tel appareil: parmi les lecteurs de l'Aide-mémoire il y avait sans doute le médecin-chirurgien-major de la garnison prussienne de la forteresse de Luxembourg Karl Gustave ELBERLING (1797-1873) et son confrère du contingent luxembourgeois stationné à Diekirch, le médecin Pierre BECKER (1809-1879). Eurent-ils l'occasion et surtout le courage d'essayer le nouveau procédé sur leurs patients, nous n'en savons rien. Ce n'est que des décennies plus tard que nous trouvons des traces de l'éthérisation au Luxembourg.

Impacts luxembourgeois

Des éthérisations locales [sic] furent pratiquées à Luxembourg par un ex-

tirpateur de cors ambulant en 1861 (Courrier du gr.-d. de Luxembourg, 10.8.1861) – l'application locale du produit provoquant une anesthésie locale par le froid qui survient avec l'évaporation du produit.

Une anesthésie générale a été pratiquée en 1884 sous les auspices du docteur Mathias GRECHEN (1857-1919), opérant à l'hospice civil de la Ville de Luxembourg au Pfaffenthal de 1884 à 1896 – l'anesthésie avait évolué entretemps, les médecins préférant des combinaisons d'anesthésiques: *"Die Patientin wurde mit einer englischen Mischung von 100 Chloroform auf je 30 Schwefelaether und Alkohol narkotisiert"* (Bull.soc. sc.med. 1885 p.28-58). Une autre anesthésie générale est documentée pour l'année 1900, quand le même GRECHEN opérait à la Clinique des Sœurs franciscaines au Fischmarkt. En 1915 il écrit au sujet d'une intervention sur un rein: *"Es geschah dies von 15 Jahren, zu einer Epoche, wo gerade Nierenentkapselungen und die Nephrektomie bei akuten und chronischen Nephritiden ihren Höhepunkt erreicht hatten (...)* Die Operation ging rasch unter Morphin-Aethernarkose vonstatten" (M. Grechen, Klinische Beiträge zur Kenntnis der Anurie, in: Correspondenzblatt für Schweizer Ärzte, Jg. 1915, Basel) – une anesthésie à l'éther ...



Masque de Schimmelbusch de 1890 avec sa gouttière destinée à recevoir le trop d'éther qui risquait de provoquer des engelures de la peau du visage par le refroidissement survenant au moment de l'évaporation accidentelle d'une flaque d'éther en contact avec la peau (Collection de l'auteur).

En 1909 GRECHEN anesthésiait ses patients au moyen d'une autre combinaison - du chloroforme et de l'éther: *"Chloroformnarkose, welche bei Eintritt der Bewußtlosigkeit mit Äthertropfen unterhalten wird"* (M. Grechen, *Der Unterleibsbruch und seine Heilung*, Druckerei Huss, Luxemburg p.21).

Il pouvait utiliser le masque inventé entretemps par Curt SCHIMMELBUSCH (1860-1895), assistant du Prof. Ernst v. BERGMANN (1836-1907) à la Clinique chirurgicale de l'université de Berlin, à moins d'avoir été l'un des tout premiers utilisateurs de la boule que le Français Louis OMBREDANNE (1871-1956) venait d'inventer en 1908, une hypothèse peu probable, surtout que GRECHEN était orienté avant tout vers les pays de langue allemande - l'empire des Habsbourg avec l'université de Prague où il avait suivi des cours de médecine, l'Allemagne et les quartiers germanophones de la Suisse, où il avait l'habitude de publier ses nombreux essais.

Des interdictions

Les dentistes étaient sans aucun doute plus téméraires que les extirpateurs de cors et pratiquaient, à l'exemple de leurs collègues français et belges, l'a.g.: *«Dans la plupart des pays européens, les chirurgiens-dentistes firent les premiers essais d'anesthésie à l'éther sulfurique»* (Marguerite Zimmer, *Les chirurgiens-dentistes et l'anesthésie à l'éther sulfurique en 1847*, dans: *Histoire des sciences médicales*, tome XXXV - No.2 2001 p.203-218)

Plusieurs dentistes ambulants parcouraient le pays à l'époque, munis d'une autorisation ministérielle. BRACH, COQUART, JULIEN, MICHEL, ROSENTHAL, VANDENBERGHE, WAHRENDORF etc. Ils n'ont laissé ni récits ni rapports opératoires, nul journal n'a recueilli un seul témoignage pouvant nous renseigner sur les méthodes utilisées. Il est fort pro-

bable que l'un ou l'autre fit usage de l'éther en a.g.

En mars 1847, suite aux accidents survenus dans les cabinets de certains dentistes inexpérimentés, le Conseil de santé de Zurich prit la décision d'interdire l'anesthésie à l'éther sulfurique à toute personne pratiquant la chirurgie dentaire (cit. Marguerite Zimmer p.211).

Réaction semblable au Luxembourg: en 1891 une proposition de loi fut déposée à la Chambre des députés au Krautmarkt *«les dentistes ne peuvent pratiquer l'anesthésie qu'en présence d'un docteur en médecine»* (L'Indépendance luxembourgeoise, 5 février 1891), une loi qui pour le moment, ne visait que ces confrères étrangers de passage à Luxembourg et le Luxembourgeois François Joseph WELTER (1856-1908) qui s'était installé comme *«praktischer Zahnarzt»* au 18 de la rue du Curé à L.-Ville le 13 mars 1879.

Epilogue

Nous ignorons tout sur la collaboration éventuelle entre ces dentistes avec un docteur en médecine du pays. De toute façon l'anesthésie locale ancestrale avait gardé ses défenseurs et adeptes.

Ecoutez le point de vue du 5^{ème} Congrès de médecine dentaire tenu à Berlin en 1909: *«Betäubungsmethoden. Die Ausführungen sämtlicher Redner gipfeln in dem Satz, daß die allgemeine Betäubung in der Zahnheilkunde selbst keine Berechtigung hat. Chloroform, Aether und all die anderen allgemeinen Narkotika sind durch die örtlich eingespritzten Mittel verdrängt, die in kurzer Zeit ausreichende Schmerzlosigkeit im Operationsgebiet schaffen. Nur bei größeren chirurgischen Eingriffen in die Mundhöhle ist ein allgemeines Betäubungsmittel nicht zu umgehen»* (Luxemburger Wort, 26 juin 1909). ■



Atozet®
(ezetimibe/atorvastatine, MSD)

LU-ATO-00008 • Date of last revision: 04/2020.



Concert

Evanescence & Within Temptation

Ayant pour leaders deux des femmes les plus importantes et créatives du monde du rock : Amy Lee d'*Evanescence* et Sharon Den Adel de *Within Temptation*, les charismatiques frontwomen des deux groupes rendront visite à leurs fans au Luxembourg.

Evanescence a joué un rôle essentiel dans la critique mondiale de la présence des femmes dans le rock. En 2003, *Fallen* le 1^{er} album du groupe a annoncé la couleur en restant 43 semaines dans le classement Top 10 et en vendant plus de 17 millions d'exemplaires dans le monde. Après plusieurs tournées mondiales, l'album *The Open Door* s'est ensuite vendu à plus de 5 millions d'exemplaires, suivi de l'album éponyme *Evanescence* qui a fait ses débuts au premier rang des *Billboard Charts*. *Within Temptation* a été la tête d'aff-

fiche de tous les grands festivals européens et a reçu de nombreux prix internationaux, dont un *World Music Award*, *MTV Europe Music Awards*, un *Metal Hammer Award* et bien plus encore.

Vendredi 25 septembre 2020 - Rockhal à Esch - Ouverture des portes à 19h, show à 20h - www.rockhal.lu/featured

En famille

Domaine des Grottes de Han

Voici une jolie sortie à prévoir à une centaine de kilomètres de Luxembourg. Partez sous terre à la découverte de l'une des plus belles grottes d'Europe.

Un véritable voyage au centre de la terre à la découverte de nombreux trésors géologiques. Les amoureux de Dame nature pourront également admirer les animaux du parc animalier au cœur d'une nature préservée. Plus de 650 animaux issus de notre continent y évoluent dans leur milieu naturel. Admirez les Big Five européens: le loup, le bison, l'ours brun, le lynx et le glouton.

Soit vous décidez d'emprunter le sentier pédestre de 2,2 ou 5,5 km au choix ou la visite pourra se faire à bord d'un safari-car avec un chauffeur-guide. Plusieurs naissances sont venues égayer le quotidien du Parc ces dernières semaines. Après les 2 bébés gloutons, la famille des loups arctiques s'est agrandie récemment avec la naissance de 6 louveteaux ! Le Domaine des Grottes de Han est le seul parc belge à présenter le glouton, une espèce rare (il en reste environ 1300 en Europe). Vous pourrez terminer votre journée en visitant le musée Han 1900: une exposition pour vous plonger dans le quotidien de l'époque 1900.



Toutes les mesures sont prises pour respecter les mesures imposées suite au Covid-19.

Domaine des Grottes de Han- Rue J. Lamotte 2 - B-5580 Han-sur-Lesse www.grotte-de-han.be

Théâtre



N'écoutez pas, Mesdames

Michel Sardou revient au théâtre dans *N'écoutez pas, Mesdames*, une comédie spirituelle de Sacha Guitry sur l'art d'aimer !

Daniel découvre que sa femme n'est pas rentrée de la nuit pour la seconde fois... Dès lors qu'il soupçonne son épouse d'entretenir une liaison avec un autre homme, il envisage le divorce et, finalement, la prie de s'en aller. Aussitôt Valentine, la première épouse de Daniel, accourt pour le reconquérir. L'intrigue se noue dans un chassé-croisé de malles pour se terminer dans un feu d'artifice de rebondissements !

Mercredi 13 janvier 2021 au CHAPITO du CASINO 2000 de Mondorf-les-Bains. Tarif: à partir de 28 €. Ouverture des portes à 19h, spectacle à 20h. www.casino2000.lu

Pensées pour soi

Hervé Dumez est directeur de recherche (CNRS-École polytechnique), directeur du PREG (UMR 7176). Il a été visiting professor au M.I.T. (2001) et à la Stockholm School of economics (2012). Il est l'auteur ou coauteur d'une cinquantaine d'articles dans des revues à comité de lecture et de dix livres, dont Méthodologie de la recherche qualitative, Vuibert 2013.

Le lecteur, nous dit Hervé Dumez, est un animal étrange. Généralement placide, immobile dans son coin, peu dérangeant, il s'agite parfois, les yeux soudainement brillants, pris par la démangeaison de partager son activité favorite, de prodiguer à son entourage ses décou-

vertes comme autant de trésors. Mais comment s'y prendre ? Rien de plus angoissant que d'offrir un livre. Sauf s'il contient tous les autres ! Ainsi est né ce livre où l'auteur est d'abord et avant tout ce que nous sommes tous: un lecteur. ■

Bien-être

L'été s'est installé et nous avons tous envie de nous évader un peu. Véritable oasis de calme et de bien-être au cœur d'un magnifique parc arboré de plus de 45 hectares, MONDORF Domaine Thermal, idéalement situé à quelques pas de la vallée de la Moselle et proche de la capitale, offre une palette d'activités aussi variées que complémentaires.

Vous séjournerez au Mondorf Parc Hôtel****superior, une adresse incontournable et parfaite pour la détente. Les installations du Domaine vous permettront de profiter de la piscine thermale, des douze saunas et trois hammams, du Spa en réservant un massage d'exception. Le midi vous pourrez manger au bord de la piscine ou profiter de la brasserie Maus Kätti. Le soir, pour finir la journée en beauté, offrez-vous une soirée inoubliable

au restaurant bistronomique De jangeli. Vous allez adorer les accords mets-vins qui y sont concoctés.

Vous pouvez profiter de ce cadeau et prendre quelques jours supplémentaires afin de prolonger le plaisir, vous reposer et lâcher-prise. ■

MONDORF Domaine Thermal
Av. des Bains
L-5601 Mondorf-les-Bains
www.mondorf.lu - +352 23 666-666

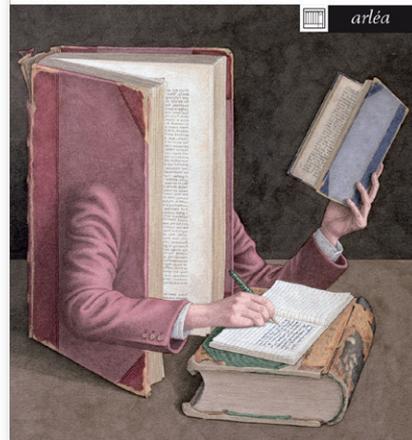


PENSÉES POUR SOI

ÉCRITES PAR D'AUTRES.

Hervé Dumez

arléa



AVANTAGES
Semper
 LUXEMBOURG

GAGNEZ

> Des exemplaires de *Pensées pour soi* d'Hervé Dumez

Merci aux éditions Arléa

> 1 séjour pour 2 personnes


MONDORF
 Domaine Thermal

Comprenant: 1 nuitée en Suite double au Mondorf Parc Hôtel****superior, le petit-déjeuner buffet-gourmet, l'accès durant le séjour à toutes les installations thermales et de fitness.

Valeur du séjour: 383 euros

Conditions: Sur réservation et selon disponibilité, sur remise du bon-cadeau à l'arrivée. Valable jusqu'au 31 décembre 2021 (validité exceptionnelle due aux conditions actuelles). Bon non échangeable en tout ou en partie.

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

VACANCES, J'OUBLIE TOUT



N°126 JUILLET 2020
Semper
LUXEMBOURG



Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul

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



Directeur général
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Rédaction
Céline Buldgen
cbuldgen@dsb.lu

Sandrine Stauner-Facques
sstaurer@dsb.lu



AXURA® 20 mg 1x par jour

**AXURA®. Vous-même plus longtemps.
Ensemble plus longtemps.**

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

Axura® 10 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 10 mg. Axura® 20 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de chlorhydrate de mémantine. Excipients à effet notoire: sorbitol E420 (100 mg/millilitre), potassium (0,5 mg/millilitre). Indication thérapeutique: traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Posologie et mode d'administration*: le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. Axura doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés et la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Adultes: la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines. A partir de la 4^e semaine, traitement à la dose d'entretien recommandée soit 20 mg par jour. Insuffisance rénale modérée: 10 mg par jour. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Insuffisance rénale sévère: 10 mg par jour. Insuffisance hépatique sévère: non recommandé. Contre-indications: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*: prudence chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque d'épilepsie. L'association aux antagonistes NMDA doit être évitée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée doivent être étroitement surveillés. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*: L-dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques, neuroleptiques, dantrolène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphan, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyle hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des événements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les événements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, dyspnée, constipation et céphalée. Surdosage*. Propriétés pharmacodynamiques*: médicament anti-démence, code ATC: N06DX01. Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative. La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Propriétés pharmacocinétiques*: biodisponibilité absolue d'environ 100 %; Tmax entre 3 et 8 heures; pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg; Vd = 10 l/kg; 45 % de liaison aux protéines plasmatiques. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9. Données de sécurité précliniques*. Excipients*. Durée de conservation: 4 ans. Flacon après ouverture: 3 mois. Précautions particulières de conservation*. Nature et contenu de l'emballage extérieur*: 10 mg: 50 ou 98x1 comprimés; 20 mg: 42 ou 98x1 comprimés; flacons de 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse.100, 60318 Frankfurt/Main.



Prix public	
5 mg x 28 tabs	44.82 €
5 mg x 98 tabs	138.10 €
15 mg x 28 tabs	44.82 €
15 mg x 98 tabs	138.10 €

DIABÈTE DE TYPE 2

UN NOUVEAU SGLT2i DISPONIBLE AU LUXEMBOURG

Une nouvelle solution pour vos patients non contrôlés sous metformine et DPP-4i.



Veuillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.

▼ Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT** Steglatro® 5 mg, comprimés pelliculés. Steglatro® 15 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 5 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide Lyproglutamate), excipients(s) à effet notoire. Chaque comprimé contient 28 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 15 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide Lyproglutamate), excipients(s) à effet notoire. Chaque comprimé contient 85 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés roses, triangulaires, mesurant 6,4 x 6,6 mm, portant la mention « 701 », gravée sur une face et lisses sur l'autre face. Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés rouges, triangulaires, mesurant 6,4 x 6,6 mm, portant la mention « 702 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Steglatro est indiqué chez les adultes diabétiques de type 2 âgés de 18 ans et plus, pour améliorer le contrôle glycémique, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : en monothérapie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète. (Pour les résultats des études se rapportant aux associations et aux effets sur le contrôle de la glycémie, voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La dose initiale recommandée est de 5 mg d'ertugliflozine une fois par jour. Chez les patients tolérant la dose de 5 mg d'ertugliflozine une fois par jour, celle-ci peut être augmentée à 15 mg une fois par jour si le contrôle glycémique est insuffisant. Lorsque l'ertugliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, une dose plus faible d'insuline ou du sécrétagogue d'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8). Chez les patients présentant une déplétion volumétrique, il est recommandé de corriger cet état avant d'instaurer le traitement par l'ertugliflozine (voir rubrique 4.4). En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Les patients ne doivent pas prendre une double dose de Steglatro le même jour. **Populations particulières Insuffisance rénale** Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débuter le traitement par Steglatro et de le faire régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4). L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 mL/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 mL/min (voir rubrique 4.4). Le traitement par Steglatro doit être interrompu si le DFGe reste de façon persistante < 45 mL/min/1,73 m² ou si la ClCr reste de façon persistante < 45 mL/min. Steglatro ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (IRT) ou sous dialyse, en raison du manque d'efficacité attendu chez ces patients. **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation de la dose d'ertugliflozine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ertugliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2). **Subjects âgés (> 65 ans)** Aucune adaptation de la dose d'ertugliflozine n'est recommandée en fonction de l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumétrique doivent être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'expérience avec Steglatro chez les patients âgés de ≥ 75 ans est limitée. **Population pédiatrique** La tolérance et l'efficacité de l'ertugliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Steglatro doit être pris par voie orale une fois par jour le matin, au cours ou en dehors des repas. En cas de difficultés de déglutition, le comprimé peut être coupé ou écrasé car il s'agit d'une forme galénique à libération immédiate. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Ensemble des essais contrôlés versus placebo évaluant Steglatro 5 mg et 15 mg L'évaluation de la tolérance a été principalement réalisée à partir d'un ensemble de trois essais de 26 semaines contrôlés versus placebo. L'ertugliflozine a été utilisée en monothérapie dans l'un des essais et en rajout dans les deux autres (voir rubrique 5.1). Ces données reflètent l'exposition de 1 029 patients à l'ertugliflozine sur une durée moyenne d'environ 25 semaines. Les patients ont reçu l'ertugliflozine 5 mg (N = 519) ou 15 mg (N = 510) ou un placebo (N = 515) une fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre du programme clinique étaient les mycoses vulvovaginales et d'autres mycoses génitales de la femme. Une acidocétose diabétique grave est survenue dans de rares cas. Voir le paragraphe « Description de certains effets indésirables » pour les fréquences de survenue et se reporter à la rubrique 4.4. **Liste des effets indésirables présentés sous forme de tableau** Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1: Effets indésirables** Classe de système d'organes / Fréquence / Effet indésirable **Infections et infestations** : très fréquent : mycose vulvovaginale et autres mycoses génitales de la femme ; fréquent : Balanite à Candida et autres mycoses génitales de l'homme ; fréquence indéterminée : fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) ; **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : fréquent : hypoglycémie ; rare : acidocétose diabétique ; **Affections vasculaires** : fréquent : déplétion volumétrique ; **Affections du rein et des voies urinaires** : fréquent : augmentation des mictons ; peu fréquent : dysurie, augmentation de la créatinémie / diminution du taux de filtration glomérulaire ; **Effets des organes de reproduction et du sein** : fréquent : prurit vulvovaginal ; **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fréquent : soif ; Investigations : fréquent : lipides sériques modifiés ; hémoglobine augmentée ; urée sanguine augmentée ; * Voir rubrique 4.4. * Voir les sous-rubriques ci-après pour plus d'informations. ¹ Incluant la polyurie, la polydipsie, l'impuissance mictionnelle, polyurie, volume urinaire augmenté et nycturie. ² Incluant : soif et polydipsie. ³ Les variations moyennes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement : LDL-C 5,8% et 8,4% versus 3,2% ; cholestérol total 2,8% et 5,7% versus 1,1% ; toutefois, elles étaient de 6,2% et 7,6% versus 1,9% pour le HDL-C. Pour les

triglycérides, les variations médianes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement de -3,9% et 1,7% versus 4,5%. ** La proportion de sujets ayant au moins une augmentation de l'hémoglobine > 2,0 g/dL était plus élevée dans les groupes ertugliflozine 5 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%, respectivement) par rapport au groupe placebo (0,6%). ³ La proportion de sujets présentant une augmentation d'urée sanguine ≥ 50% et une valeur > LSN (limite supérieure à la normale) était numériquement plus élevée dans le groupe ertugliflozine 5 mg et 15 mg (7,9% et 9,8%, respectivement) par rapport au groupe placebo (5,1%). **Description de certains effets indésirables** **Déplétion volumétrique** L'ertugliflozine induit une diurèse osmotique, qui peut réduire le volume intravasculaire et entraîner des effets indésirables liés à la déplétion volumétrique. Dans l'ensemble des études contrôlées versus placebo, l'incidence de survenue des événements indésirables liés à une déplétion volumétrique (déshydratation, étourdissements posturaux, pré-syncope, syncope, hypotension et hypotension orthostatique) était faible (< 2%) et n'était pas particulièrement différente entre les groupes ertugliflozine et placebo. Dans les analyses en sous-groupe de l'ensemble plus vaste des études de Phase 3, l'incidence de survenue des déplétions volumétriques était plus élevée chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients sous diurétiques du groupe ertugliflozine que dans le groupe comparateur (voir rubriques 4.2 et 4.4). Chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², l'incidence était de 5,1%, 2,6% et 0,5% respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le comparateur ; chez les patients ayant un DFGe entre 45 et < 60 mL/min/1,73 m², elle était respectivement de 6,4%, 3,7% et 0%. **Hypoglycémie** Dans le groupe des études contrôlées versus placebo, l'incidence des hypoglycémies documentées a été augmentée pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg (5,0% et 4,5%) par rapport au placebo (2,9%). Dans cette population, l'incidence des hypoglycémies sévères était de 0,4% dans chaque groupe. Lorsque l'ertugliflozine était utilisée en monothérapie, l'incidence des événements hypoglycémiques dans les groupes recevant l'ertugliflozine était de 2,6% dans les deux groupes et de 0,7% dans le groupe placebo. En ajout à la metformine, l'incidence des événements hypoglycémiques était de 7,2% dans le groupe ertugliflozine 5 mg, de 7,8% dans le groupe ertugliflozine 15 mg et de 4,3% dans le groupe placebo. Lorsque l'ertugliflozine était rajoutée à la metformine et comparée à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence des hypoglycémies était plus élevée avec le sulfamide hypoglycémiant (27%) qu'avec l'ertugliflozine (5,6% et 8,2% pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg, respectivement). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée recevant de l'insuline, un sulfamide hypoglycémiant ou du méglitinide en traitement de fond, les taux d'hypoglycémies documentées étaient de 36%, 27% et 36% respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5). **Acidocétose diabétique** Dans le cadre du programme clinique, une acidocétose a été identifiée chez 3 des 3 409 patients (0,1%) traités par l'ertugliflozine et 0,0% des patients traités par le comparateur (voir rubrique 4.4). **Augmentation de la créatinine sérique/Diminution du débit de filtration glomérulaire et événements liés au système rénal** Les augmentations du taux moyen de créatinine et les diminutions du DFGe moyennes observées en début de traitement chez les patients recevant l'ertugliflozine étaient généralement transitoires en cas de poursuite du traitement. Les patients avec une insuffisance rénale modérée à l'inclusion présentaient des variations moyennes plus importantes sans retour aux valeurs initiales à la semaine 26 ; ces variations étaient réversibles après l'arrêt du traitement. Des effets indésirables liés au système rénal (par ex. lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, insuffisance rénale fonctionnelle aiguë) peuvent survenir chez les patients traités par l'ertugliflozine, en particulier ceux avec insuffisance rénale modérée, chez qui l'incidence d'événements indésirables liés au système rénal était respectivement de 2,5%, 1,3% et 0,6% sous ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo. **Mycoses génitales** Dans l'ensemble des trois essais cliniques contrôlés versus placebo, les mycoses génitales de la femme (par ex. candidose génitale, infection fongique génitale, infection vaginale, vulvite, candidose vulvo-vaginale, mycose vulvo-vaginale, mycose vulvo-vaginale) sont survenues chez respectivement 9,1%, 12% et 3,0% des patientes traitées par ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo. Chez la femme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez respectivement 0,6% et 0% des femmes traitées par ertugliflozine et placebo (voir rubrique 4.4). Dans le même ensemble, les mycoses génitales chez l'homme (par ex. balanite à Candida, balanoposthite, infection génitale, infection fongique génitale) étaient de 3,7%, 4,2% et 0,4% respectivement chez les patients traités par l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo. Les mycoses génitales de l'homme étaient plus fréquentes chez les individus non cirrhotiques. Chez l'homme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez 0,2% et 0% des hommes traités par l'ertugliflozine et le placebo, respectivement. Dans de rares cas, un phimosis a été rapporté et une circoncision a parfois été effectuée (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : en Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversereactions@afmps.be, au Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, tél. : (+352) 2478 5592, fax : (+352) 2479 5615, e-mail : pharmacovigilance@ms.ets.ch (lien pour formulaire : <http://www.ets.ch/medicaments/index.html>). **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE REMISE EN VENTE / DATE DE LA PREMIÈRE DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Pays-Bas **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés EU/1/18/1267/001, EU/1/18/1267/002, EU/1/18/1267/003, EU/1/18/1267/004, EU/1/18/1267/005, EU/1/18/1267/006, EU/1/18/1267/011, Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés EU/1/18/1267/007, EU/1/18/1267/008, EU/1/18/1267/009, EU/1/18/1267/010, EU/1/18/1267/011, EU/1/18/1267/012, EU/1/18/1267/014. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE REMISE EN VENTE / DATE DE LA PREMIÈRE DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Pays-Bas **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 10/2019** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **Mode de délivrance** : sur prescription médicale.



MSD Luxembourg Sàrl
11-13 rue de l'Industrie - L-8399 WINDHOFF

SGLT2i: sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, DPP-4i: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, HbA_{1c}: hémoglobine glyquée. 1. Buse et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020 Feb; 43(2): 487-493. LU-STE-00003 - Date of last revision : 04/2020