

Semper

LUXEMBOURG

Regulatory

Vaccins COVID-19:
ce qu'il faut savoir

Recherche:

cancer et «avatars»
de patients

RYTHMOLOGIE

Congrès BHRM 2020

Prise en charge du sevrage tabagique

INTERVIEW DU MOIS



Dr Edoardo Rosso (CHL)

MEETING

Troubles psychiatriques
et études

HISTOIRE

Le «Lutzeburger brandt»
de 1554



Jyseleca[®]
filgotinib

- ▼ 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.

Spravato	PP 6% TVA incl.
28 mg solution pour pulvérisation nasale	en demande

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétagamine équivalent à 28 mg d'eskétagamine. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution pour pulvérisation nasale. **Solution aqueuse transparente, incolore.** Indications thérapeutiques: Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. Posologie et mode d'administration: La décision de prescrire Spravato doit être prise par un psychiatre. Spravato est destiné à être autoadministré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Une séance de traitement consiste en une administration par voie nasale de Spravato et une période d'observation postadministration. L'administration et l'observation post-administration de Spravato doivent avoir lieu dans un cadre clinique approprié. Évaluation avant traitement: Avant l'administration de Spravato la pression artérielle doit être mesurée. Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement par Spravato doivent être pris en compte. Spravato ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave. Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions supplémentaires. Chez ces patients, Spravato doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles. Observation post-administration: La pression artérielle doit être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de Spravato et par la suite si cliniquement nécessaire. En raison de la possibilité de sédation, de dissociation et d'augmentation de la pression artérielle, les patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé. Posologie: Les recommandations posologiques pour Spravato sont fournies dans le Tableau 1 et le Tableau 2 (adultes ≥ 65 ans). Il est recommandé de maintenir la dose reçue par le patient à la fin de la phase d'induction pendant la phase d'entretien. Les adaptations posologiques doivent être faites sur la base de l'efficacité et de la tolérance de la dose précédente. Pendant la phase d'entretien, la posologie de Spravato doit être individualisée à la fréquence la plus basse pour maintenir la rémission/réponse. Tableau 1 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes < 65 ans: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 56 mg. Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg une fois par semaine. À partir de la semaine 9 : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. Tableau 2 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes ≥ 65 ans: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois. Recommandations concernant la prise d'aliments et de boissons avant l'administration du traitement: Étant donné que certains patients peuvent avoir des nausées et des vomissements après l'administration de Spravato, il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration. Corticoïdes par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale: Il doit être conseillé aux patients ayant besoin d'utiliser un corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal le jour d'une administration de ne pas prendre ces médicaments dans l'heure précédant l'administration de Spravato. Séance(s) de traitement manquée(s): Dans le cas où une ou deux séances de traitement sont manquées, la prochaine séance devrait être programmée au moment où la prochaine séance devait avoir lieu selon la fréquence de traitement actuelle. Si plus de 2 séances de traitement ont été manquées, un ajustement de la dose ou de la fréquence de Spravato peut être cliniquement approprié, selon le jugement clinique. Populations particulières: Patients âgés (65 ans et plus): Chez les patients âgés la dose initiale de Spravato est de 28 mg d'eskétagamine (jour 1, dose initiale, voir Tableau 2 cidessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg ou 84 mg, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Insuffisance hépatique: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh). Toutefois, la dose maximale de 84 mg doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Spravato n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée. Insuffisance rénale: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune étude sur les patients dialysés n'a été menée. Origine ethnique: Chez les patients d'origine japonaise, la dose initiale de Spravato est de 28 mg d'eskétagamine (jour 1, dose initiale, voir tableau 3). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, selon l'efficacité et la tolérance. Tableau 3: Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes d'origine japonaise: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Spravato chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Spravato dans l'indication du traitement de la dépression résistante chez les enfants de moins de 7 ans n'est pas justifiée. Mode d'administration: Spravato est destiné à une utilisation nasale uniquement. Le dispositif pour pulvérisation nasale est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'eskétagamine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Pour éviter la perte de médicament, le dispositif ne doit pas être amorcé avant utilisation. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif. Éternuement après l'administration. Si un éternuement survient immédiatement après l'administration, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. Utilisation de la même narine pour 2 pulvérisations consécutives: En cas d'administration dans la même narine, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. L'arrêt du traitement par Spravato ne nécessite pas de diminution progressive de la dose ; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible. Contre-indications: - Hypersensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients; - Patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave; - Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques, ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques); - Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale, - Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (IDM). Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients présentant une dépression résistante traités par Spravato étaient une sensation vertigineuse (30 %), des nausées (27 %), une dissociation (26 %), des céphalées (24 %), une somnolence (18 %), des vertiges (18 %), une dysgueusie (17 %), une hypoesthésie (11 %) et des vomissements (10 %). Liste des effets indésirables: Les effets indésirables rapportés avec l'eskétagamine sont listés dans le tableau cidessus. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ < $1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ < $1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ < $1/1000$) ; très rare (< $1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Classe de systèmes d'organes: Fréquence: Effet indésirable. Affections psychiatriques: Très fréquent: dissociation. Fréquent: humeur euphorique, agitation, anxiété, illusion, irritabilité, crise de panique, altération de la perception du temps, hallucinations y compris hallucinations visuelles, déréalisation. Affections du système nerveux: Très fréquent: sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie, somnolence, hypoesthésie. Fréquent: altération mentale, tremblements, léthargie, dysarthrie, paresthésie, sédation. Affections oculaires: Fréquent: vision trouble. Affections de l'oreille et du labyrinthe: Très fréquent: vertiges. Fréquent: hyperacousie, acouphène. Affections cardiaques: Fréquent: tachycardie. Affections vasculaires: Fréquent: hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: inconfort nasal, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal. Affections gastrointestinales: Très fréquent: nausées, vomissements. Fréquent: bouche sèche, hypoesthésie buccale. Peu fréquent: hypersécrétion salivaire. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: hyperhidrose. Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: Sensation d'état anormal, sensation d'ébriété, sensation de modification de la température corporelle. Investigations: Fréquent: pression artérielle augmentée. Description d'effets indésirables sélectionnés: Dissociation: La dissociation (26 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'eskétagamine. D'autres termes associés incluent une déréalisation (1,9 %), une dépersonnalisation (1,7 %), des illusions (1,5 %) et une distorsion temporelle (1,2 %). Ces effets indésirables ont été rapportés comme étant transitoires, autolimitants et survenant le jour de l'administration. La dissociation a été rapportée comme d'intensité sévère à une incidence inférieure à 4 % dans les études. Les symptômes de dissociation ont généralement disparu dans un délai de 1,5 heures après l'administration et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés. Sédation/Somnolence: Les effets indésirables de type sédation (9,1 %) et somnolence (18,0 %) étaient principalement de sévérité légère ou modérée, survenant le jour de l'administration et disparaissant spontanément le jour même. Les effets sédatifs disparaissent généralement dans un délai d'1,5 heures après l'administration. Les taux de somnolence ont été relativement stables dans le temps lors d'un traitement à long terme. Dans les cas de sédation, il n'a pas été observé de symptômes de détresse respiratoire et les paramètres hémodynamiques (incluant les signes vitaux et la saturation en oxygène) sont restés dans les limites de la normale. Modifications de la pression artérielle: Lors des essais cliniques, les augmentations de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (PAS et PAD) au fil du temps étaient d'environ 7 à 9 mmHg pour la PAS et d'environ 4 à 6 mmHg pour la PAD 40 minutes après l'administration, et de 2 à 5 mmHg pour la PAS et de 1 à 3 mmHg pour la PAD 1,5 heures après l'administration chez les patients recevant Spravato et des antidépresseurs oraux. La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de ≥ 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (≥ 65 ans) et de la PAD (augmentation de ≥ 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (≥ 65 ans) chez les patients recevant de l'eskétagamine et un antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 110 mmHg) était de 4 %. Troubles cognitifs et troubles de la mémoire: Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de kétamine ou d'abus du médicament. Ces effets n'ont pas augmenté au cours du temps et étaient réversibles après l'arrêt du traitement par la kétamine. Lors des essais cliniques menés à long terme, l'effet de la pulvérisation nasale d'eskétagamine sur le fonctionnement cognitif a été évalué au fil du temps et les performances cognitives sont restées stables. Symptômes des voies urinaires: Des cas de cystite interstitielle ont été rapportés lors d'une utilisation quotidienne et prolongée de la kétamine à des doses élevées. Dans les études cliniques portant sur l'eskétagamine, aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé, toutefois un taux plus élevé de symptômes des voies urinaires inférieures (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite) a été observé chez les patients traités par eskétagamine par rapport aux patients prenant le placebo. 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, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Braibois, Rue du Morvan, 54 511 VANDEUVRE 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 Louigny, 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/div-pharmaciemedicaments/index.html> TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B2340 Beerse, Belgium. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/002 (boîte contenant 2 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/003 (boîte contenant 3 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 6 dispositifs pour pulvérisation nasale). MODE DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION: 18/12/2019. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.



Un nouveau pas dans le traitement de vos patients atteints de trouble dépressif résistant au traitement (TDR)

Spravato offre, pour la première fois en 30 ans, un nouveau mécanisme d'action permettant de cibler le récepteur du glutamate.*^{SPC,HAR,HIL,WHI,AGO,MIR}

Ceci assure aux patients une efficacité prolongée rapide.**^{POP,DAL}



Peut
déjà agir après
24 heures^{†POP}



Réduction de 70 % du risque de rechute^{‡DAL}
chez les patients qui étaient des répondeurs
stables à la semaine 16 vs. placebo[§]



Administration unique en
spray nasal^{SPC} en cas de dépression

Spravato, en association avec un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes atteints d'un trouble dépressif résistant au traitement qui n'ont pas répondu à au moins deux traitements antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère.^{SPC}

* À la suite du développement et de l'approbation de l'ISRS fluoxétine en 1987, les traitements autorisés (dont les antidépresseurs « atypiques » tels que la mirtazapine, l'agomélatine etc.) se sont soit focalisés sur le système monoaminergique, soit ont continué à exercer au moins un certain effet sur ce système.^{VAL,HAR,HIL,MIR,WHI} ** TRANSFORM-2 : critère d'évaluation principal. Évalué sur la base de la différence du score total de MADRS entre le groupe avec SPRAVATO + AD oral et ceux avec un placebo spray nasal + AD oral au jour 28 ; p=0,02.^{POP} SUSTAIN-1 : critère d'évaluation secondaire. La poursuite du traitement par SPRAVATO a prolongé de manière significative le temps de rechute par rapport au passage au spray nasal placebo ; p=0,003 et <0,001, respectivement, chez les patients ayant une rémission stable et une réponse stable.^{§DAL} † Tel que mesuré par le score total MADRS - L'efficacité à 24 heures n'était pas un critère d'évaluation dans l'étude TRANSFORM-2.^{POP} ‡ Critère d'évaluation secondaire.^{DAL} § Une réponse stable était définie par l'obtention par les patients d'une réduction du score MADRS total de ≥50 % depuis la référence au cours des deux dernières semaines de la phase d'optimisation, mais sans atteindre les critères de rémission stable. La rémission stable a été définie comme un score MADRS total de ≤12 pendant au moins 3 des 4 dernières semaines de la phase d'optimisation, avec une seule absence de score MADRS total ou être >12 dans les semaines 13 ou 14, et ≤12 dans les semaines 15 et 16.^{DAL}





Vous entourer.
Vous conseiller.
Vous orienter.
Pour offrir à votre
patrimoine un océan
d'opportunités.

Nos experts Banque Privée vous accompagnent
et vous conseillent pour valoriser votre patrimoine
et le préserver pour les générations futures.

Gestion de fortune
Structuration et transmission de patrimoine
Financement et assurance

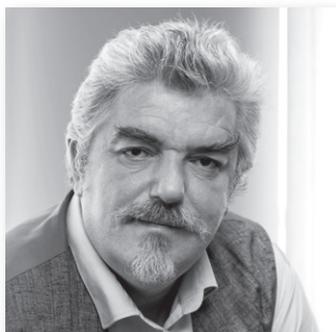
Plus d'informations sur www.bil.com/private-banking
Faisons connaissance : pblux@bil.com ou (+352) 2459-5900



PRIVATE
BANKING

Edito

Bye bye Annus Horribilis (*)



Oui, bye bye 2020, année maudite.

Qui imaginait, il y a un an, les mois que nous devrions traverser?

«Dieu seul sait ce que nous réservera l'année à venir. Son lot de malheurs et de catastrophes, sans aucun doute, mais aussi de bonheurs au quotidien. Focalisons notre regard sur ces derniers, optons pour la gratitude plutôt que pour le pessimisme.»

...voici ce que je nous proposais naïvement en décembre 2019 en ce billet. Et il en faudra, de la gratitude et de l'optimisme, pour voir la couleur dans la grisaille, les fleurs dans les gravats.

La gratitude, j'aimerais sincèrement que nous l'ayons tous et toutes pour les confrères soignants, toutes disciplines confondues, qui se sont engagés avec abnégation durant ces semaines sans fin.

Je voudrais aussi que le Grand-Duché de Luxembourg prenne conscience de la qualité remarquable de la prise en charge de la crise Covid-19 assurée par tous les niveaux de l'Etat. Le Luxembourg s'est positionné comme un modèle dans la cacophonie européenne et mondiale. Merci et bravo à tous, des citoyens volontaires aux administrations, à l'armée, et à tous les rouages d'un Etat qui assume.

.../...



(*) Rendons à sa Majesté Elisabeth II la paternité sur cette formule, entrée dans le domaine public en 1992:

1992 is not a year on which I shall look back with undiluted pleasure. In the words of one of my more sympathetic correspondents, it has turned out to be an 'Annus Horribilis'. I suspect that I am not alone in thinking it so.

Au terme d'une année maudite pour la famille royale britannique, le jeu de mots d'Elisabeth II faisait explicitement référence à Annus Mirabilis, l'année (1666) dite des miracles célébrée par le poème de John Dryden. Puisse l'avenir nous apporter son lot de miracles.



patients COVID admis et sortis de l'hôpital par jour



Admission (urgence mobile sur 7 jours)
Sortie (urgence mobile sur 7 jours)

Chapeau bas aussi au gouvernement, et en particulier évidemment à Paulette Lenert et Xavier Bettel, qui surent toujours trouver les mots justes et prendre avec empathie des décisions difficiles. Ce ne fut pas toujours le cas chez nos voisins, loin s'en faut.

Est-ce un signe d'ailleurs ? Au moment de rédiger ces lignes, la courbe des patients sortis d'hospitalisation croise celle des patients Covid admis à l'hôpital. C'était prévisible et attendu, au vu des données épidémiologiques de cette seconde vague, mais osons nous en réjouir.

Oui, osons - encore et toujours - nous réjouir.

Encore et toujours, osons l'optimisme.

Dr Eric Mertens

In Memoriam Dr Xavier Miller

Il y a quelques semaines, c'est avec une profonde émotion que nous apprenions le décès soudain du Dr Xavier Miller, clinicien engagé, homme de communication et président de la Société Luxembourgeoise de Dermato-Vénéréologie, avec qui nous avons toujours tant à partager.

La rédaction de *Semper Luxembourg* tient à exprimer ses plus sincères condoléances à la famille et aux proches du Docteur Miller.



**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



REIMBURSED AS OF 1 OCTOBER 2020 IN 1L ES-SCLC^{1,4}

 **IMFINZI™**
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL



THE ONLY APPROVED IO in **1L ES-SCLC** ...



... with both **OS benefit** and **improved response rates** vs chemotherapy¹⁻³



... with both **maintained QoL** and **longer symptom control** vs chemotherapy^{1,3}



... in combination with etoposide and **carboplatin or cisplatin**¹



... with a **4-weekly maintenance dosing** regimen¹



1. SmPC Imfinzi, latest version; 2. Paz-Ares et al. 2020 ASCO abstract 9002; 3. Paz-Ares et al. 2019 Ann Oncol 30 (5): v831-v934; 4. RIZIV/INAMI/Liste Positive website on 09/06/2020. 1L: 1st line. ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer. IO: immunotherapy. OS: overall survival. QoL: quality of life.



Otrivine
DUO

1 spray,
2 actions

Nez bouché
+
Nez qui coule



Une formule
unique qui dégage
le nez bouché et qui
réduit l'écoulement nasal.

DENOMINATION DU MEDICAMENT Otrivine Duo 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 ml contient 0,5 mg de chlorhydrate de xylométazoline et 0,6 mg de bromure d'ipratropium. 1 pulvérisation (environ 140 microlitres) contient 70 microgrammes de chlorhydrate de xylométazoline et 84 microgrammes de bromure d'ipratropium. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution pour pulvérisation nasale Solution limpide, incolore. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement symptomatique des congestions nasales accompagnées de rhinorrhée liée à un rhume. **Posologie et mode d'administration** Posologie Adultes: 1 pulvérisation dans chaque narine, maximum 3 fois par jour. Il y a lieu de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre deux doses. Ne pas pratiquer plus de 3 pulvérisations dans chaque narine par jour. La durée du traitement ne devrait pas dépasser 7 jours. Il est recommandé d'arrêter le traitement lorsque les symptômes se sont atténués, même avant la fin de la durée maximale de traitement de 7 jours, afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.8). Population pédiatrique L'utilisation d'Otrivine Duo n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, du fait de données insuffisantes.

Gériatrie. Il n'existe qu'une expérience limitée de l'utilisation chez des patients de plus de 70 ans. Mode d'administration Avant la première application, amorcez la pompe en l'actionnant 4 fois. Une fois amorcée, la pompe restera normalement chargée pendant les périodes régulières de traitement quotidien. S'il arrivait que le spray ne soit pas éjecté pendant l'actionnement complet, ou si le spray n'était pas utilisé pendant plus de 6 jours, il faudrait réamorcer la pompe en l'actionnant 4 fois comme lors de la première application. **Contre-indications** Otrivine Duo ne doit pas être administré aux enfants en dessous de 18 ans en raison de données insuffisantes. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Hypersensibilité connue à l'atropine ou substances similaires, p.ex. l'hyoscyamine et la scopolamine. Après des interventions chirurgicales avec pénétration éventuelle de la dure-mère, p.ex. hypophysectomie transphénoïdale ou autres interventions transnasales. Chez les patients souffrant de glaucome. Chez les patients souffrant de rhinite sèche.

Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une épistaxis, chez 14,8 % des patients, et une sécheresse nasale, chez 11,3 % des patients. Bon nombre des effets indésirables rapportés sont également des symptômes d'un rhume normal. Liste des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans deux études cliniques randomisées et une étude non interventionnelle menée avec le produit après sa commercialisation ainsi que pendant la surveillance post-commercialisation Les effets indésirables sont repris par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Très rare ($< 1/10.000$) Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Description d'effets indésirables sélectionnés Plusieurs effets indésirables n'ont été rapportés qu'une seule fois pour le produit dans le cadre d'études cliniques ou ont été rapportés seulement lors de la surveillance post-commercialisation; dès lors, une estimation de la fréquence ne peut être donnée sur la base du nombre actuel de patients traités avec Otrivine Duo.

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 :

Pour la Belgique - Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles
Site internet : www.afmps.be
Courriel : adversedrugreactions@agg-afmps.be
Pour le Luxembourg - Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny - Allée Marconi L-2120 Luxembourg
Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v.
Site Apollo : Avenue Pascal, 2-4-6 B-1300 Wavre
NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ BE335273.
MODE DE DELIVRANCE Libre.
DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Date de l'approbation : 04/2019.

CHBE/CHOTRI/0010/19 rédigé le 09/2019
Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies. ©2020 GSK or licensor.
Information exclusively intended for HCPs.



Sommaire

12



INTERVIEW DU MOIS

Dr Edoardo Rosso

L'étude génomique dans le cancer du pancréas ouvre la voie à de nouvelles perspectives

17



MEETING

Dr Jean-Marc Cloos

Les aspects de la prise en charge du sevrage tabagique

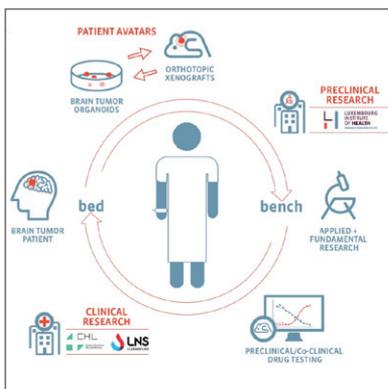
22



MEETING

Troubles psychiatriques: comment soutenir au mieux l'accès et la poursuite des études ?

24



RECHERCHE

Faire progresser le traitement personnalisé du cancer grâce aux «avatars» de patients

27



CONGRESS

BHRM 2020

- Les défis de l'anticoagulation chez le patient oncologique
- Stimulation cardiaque: innovations récentes et techniques émergentes
- Mort subite cardiaque: de l'autopsie au dépistage génétique
- De nouveaux outils de dépistage et de suivi des troubles du rythme

Sommaire

34



REGULATORY

Vaccins COVID-19: ce qu'il faut savoir

L'Agence européenne des médicaments (EMA) travaille en étroite collaboration avec les développeurs de vaccins COVID-19 potentiels, mobilisant ses propres ressources et celles des autorités réglementaires nationales et internationales, afin de garantir que des vaccins sûrs et efficaces parviennent aux patients dès que possible. Pour l'heure, la priorité est l'information, et celle des patients est du ressort des médecins et pharmaciens. Le but de cette synthèse est de vous y aider.

38



HISTOIRE DE LA MÉDECINE ...

Le «Lutsemburger brandt» de 1554

47



SORTIES

Spectacle de Constance, concert d'Alicia et expo d'Yves Klein

48



CONCOURS

Au commencement de la beauté
Crocus Guest Games

50

CARTOON

Rois mages 2020



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



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

L'étude génomique dans le cancer du pancréas ouvre la voie à de nouvelles perspectives

Grâce à la puissance de la génomique, des progrès sont attendus très rapidement dans la détection précoce du cancer du pancréas et dans le développement de nouveaux traitements ou de combinaisons thérapeutiques. Abordons le sujet avec le Dr Edoardo Rosso qui a rejoint depuis quelques mois l'équipe de Chirurgie Générale Viscérale du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) dirigée par le Dr Santiago Azagra.

Céline Buldgen



La prédisposition génétique au cancer du pancréas est relativement peu fréquente, puisqu'elle ne concerne que seulement 5 % des patients atteints de cette pathologie.

Qu'ils soient d'origine héréditaire ou familiale, les syndromes génétiques liés au cancer du pancréas sont aujourd'hui bien connus et clairement définis. On peut citer, par exemples, le syndrome de Li-Fraumeni ou certaines formes de pancréatite aiguë.

Apport de la génomique

Au cours des dernières années, de nombreuses études scientifiques ont été menées sur l'analyse génomique complète du cancer pancréatique. L'étude la plus récente et la plus intéressante a été menée par une équipe interdisciplinaire internationale qui, en s'appuyant sur le projet du génome humain (HGP - *The Human Genome Project*), ont recueilli des échantillons d'environ 100 cancers afin de passer en revue la génomique de tous les types de cancers du pancréas.

Quatre groupes de cancers pancréatiques - possédant des caractéristiques génétiques très différenciées - ont pu ainsi être identifiés, ouvrant la voie à de nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques.

La classification pathologique (TNM), basée sur l'anatomo-

pathologie, a été jusqu'à présent la référence en matière de choix thérapeutique. Dans un avenir très proche, la classification génétique (= classification bio-moléculaire) de ces quatre groupes de cancers du pancréas servira également de référence pour traiter des cancers, y compris celui du pancréas.

Des mutations génétiques héréditaires ont pu être identifiées chez 5 à 7 % des patients atteints du cancer du pancréas. Par exemple, des mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 qui sont généralement associées au cancer du sein et de l'ovaire. Par ailleurs, il a été observé des cas de cancer pancréatique héréditaire chez des patients qui n'ont pas d'antécédents familiaux de la maladie.

Dr Rosso: «*Cette meilleure connaissance de la génétique à l'origine du cancer du pancréas facilitera, dans un avenir très proche, le repérage des personnes prédisposées à cette pathologie. À l'heure actuelle, utiliser comme seul critère prédictif «avoir des antécédents familiaux dans l'anamnèse» n'est plus suffisant pour évaluer le risque qu'un patient soit atteint du cancer du pancréas.»*

Faire un screening des mutations génétiques du cancer du pancréas comportera donc un intérêt majeur en pratique quotidienne. À l'heure actuelle, rappelons que seules les formes génétiques et familiales ou les tumeurs du pancréas

Traitement du cancer du pancréas: le Centre Hospitalier de Luxembourg, toujours en quête d'innovations !

Ces dernières années, le Centre Hospitalier de Luxembourg a connu des avancées significatives dans les possibilités de traitement chirurgical du cancer du pancréas qui sont proposées aux patients.

Dans le domaine de la laparotomie, l'équipe de Chirurgie Générale Viscérale est capable de pratiquer, avec une grande sécurité, des interventions chirurgicales dites «étendues» pour des cas cliniques très avancés qui demandent des reconstructions vasculaires, veineuses et artérielles.

Dans le domaine de la chirurgie mini-invasive, l'équipe du CHL est capable de pratiquer des chirurgies courantes du pancréas par chirurgie robotique ou par coelioscopie. Ce type d'interventions concerne autant les tumeurs de la tête du pancréas que la queue du pancréas. Le Dr Rosso précise: «*Très peu de centres hospitaliers en Europe sont capables de pratiquer la chirurgie d'une tumeur de la tête du pancréas, comme nous le faisons ici au CHL.*»

Enfin, des recherches scientifiques sont en cours actuellement au CHL dans le domaine de l'oncologie et de la médecine nucléaire, notamment. «*Nos équipes ont déjà testé sur des patients atteints de tumeurs localement avancées des traitements de pointe expérimentaux (radioembolisation, etc). Il est prévu également que nous participions à des recherches cliniques.*», souligne le Dr Rosso.

qui originent de forme kystiques (appelées «IPMN» - *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas*) peuvent être détectées à un stade très précoce.

«*Les «biopsies liquides» seront applicables et reproductibles cliniquement endéans les 5 prochaines années. Leur intérêt est de pouvoir détecter des altérations du matériel génétique dans le sang plutôt que dans les tissus tumoraux. Cette analyse sanguine fiable et prédictive permettrait de dépister un cancer du pancréas avant la manifestation des symptômes et ne nécessiterait aucune intervention chirurgicale comme c'est le cas actuellement pour une biopsie solide.*», s'en réjouit le Dr Rosso.

Autres perspectives

La classification génétique des quatre grands types de cancers du pancréas permettra également:

- d'agir plus en amont au niveau de l'oncogenèse et ainsi d'améliorer les chances de survie (voire, dans une certaine mesure, le taux de guérison des patients). Dr Rosso: «*Avant les années 2000, l'espérance de vie moyenne des patients opérés pour un cancer du pancréas était de 13 mois. Aujourd'hui, la survie moyenne est de l'ordre de 32 à 34 mois si le patient bénéficie d'un traitement*

thérapeutique complet (basé sur une chimiothérapie néo-adjuvante, une chirurgie (laparotomie, coelioscopie ou robotique) et une chimiothérapie adjuvante. Malgré une amélioration de l'espérance de vie et de la qualité de vie des patients, le pourcentage de guérison reste, encore aujourd'hui, très faible, de l'ordre de 7 %.»

- de prédire la réponse des patients aux thérapies disponibles grâce au targetting moléculaire et par conséquent de mieux orienter le traitement/la ou les combinaison(s) thérapeutique(s). Dr Rosso: «*Aujourd'hui, quand on soigne un cancer du pancréas, on utilise pour tous les patients la même chimiothérapie (Oxaliplatine). Grâce à cette classification génétique, nous allons pouvoir prédire avec exactitude la réponse des patients issus d'un certain groupe de cancer du pancréas à l'Oxaliplatine ou encore l'efficacité de la combinaison de plusieurs chimiothérapies.*»
- d'utiliser des molécules déjà connues qui favorisent la guérison d'autres tumeurs pour traiter un cancer du

«*Nous disposons aujourd'hui d'une meilleure connaissance dans la compréhension des mutations génétiques du cancer du pancréas.*»

Dr Edoardo Rosso

INTERVIEW DU MOIS

pancréas (lié notamment à une altération des gènes BRCA1 et BRCA2).

- de donner la possibilité aux patients de prendre des décisions plus éclairées sur leur santé et leur traitements.
- de traiter de façon plus efficace les cancers du pancréas métastatiques grâce aux thérapies ciblées. Dans ce domaine, l'une des molécules innovantes actuelles est sans conteste l'Oliparib qui permet d'augmenter de façon significative la survie des patients sans progression de la maladie chez des patients métastatiques qui ont épuisé d'autres lignes thérapeutiques. «Approuvée par la FDA (The United States Food and Drug Administration), l'Oliparib peut être administrée après chimiothérapie chez des patients qui ont une mutation du gène BRCA 1 ou 2. Au cours des prochaines années, il sera question de tester cette molécule chez ce petit sous-groupe cible de patients comme traitement néo-adjuvant ou chez des malades dont la tumeur est résécable.», précise le Dr Rosso.

Outre l'Oliparib, deux autres molécules ont pu bénéficier d'études scientifiques dont les résultats sont également très prometteurs (même si ces études ciblaient de très petits groupes de patients). Un autre anticorps peut être utilisé chez les patients qui ont une stabilité des micro-satelites très importante. Une autre molécule a montré quant à elle son efficacité chez des patients qui ont une fusion du gène NTRK.

Le nombre de malades explose

Le nombre de patients atteints du cancer du pancréas est en constante augmentation. Selon les statistiques, d'ici 2030, le cancer du pancréas sera la 3^e cause de décès liée au cancer dans le monde.

Depuis plusieurs années, on observe une baisse du taux d'incidence du cancer du sein et du cancer colorectal au niveau de la population mondiale, y compris au Luxembourg. L'implémentation de programmes de dépistage nationaux et la mise en place de campagnes de prévention/sensibilisation ont permis d'obtenir cette tendance positive. Malheureusement, le cancer du pancréas reste étroitement lié à l'hygiène de vie, en particulier au surpoids/obésité et au tabagisme.

«Nous devons être particulièrement attentifs au fait d'observer depuis plusieurs années une nette augmentation de l'incidence du cancer du pancréas au sein de la po-



«Le cancer du pancréas reste étroitement lié à l'hygiène de vie, en particulier au surpoids/obésité et au tabagisme.»

Dr Edoardo Rosso

pulation mondiale ainsi qu'une baisse de l'âge des patients au moment du diagnostic (50-60 ans).», insiste le Dr Rosso.

Favoriser la prise en charge précoce

Diagnostiqué souvent trop tardivement, le cancer du pancréas reste une pathologie pour laquelle il existe peu d'options thérapeutiques.

Comme les chances de survie et de guérison sont faibles, les traitements visent en général à ralentir la progression de la tumeur.

Le Dr Rosso souligne l'importance de rester optimiste: «Pour un groupe restreint de patients, les résultats thérapeutiques s'avèrent aujourd'hui très satisfaisants. Pour augmenter les chances de survie des patients et leur qualité de vie, une prise en charge thérapeutique précoce doit être instaurée endéans 1 mois à 6 semaines selon les recommandations internationales en vigueur. Par ailleurs, j'invite vraiment les personnes atteintes d'un cancer du pancréas à se faire soigner dans un centre hospitalier qui regroupe toutes les spécialités, compétences et expériences nécessaires pour assurer un traitement sûr et efficace. Au Luxembourg, nous disposons de tout ce qu'il faut.» ■

Numéro National	Prix en €		Prix ex-usine hors TVA
	100 MG	150 MG	
859371	LYNPARZA 100 MG	112 cprs	4980.00
859399	LYNPARZA 150 MG	112 cprs	4980.00



**DARE TO
DEFY**

Nouveau

Approuvé dans le cancer du pancréas

Lynparza[®] : inhibiteur de PARP approuvé en traitement d'entretien de première ligne pour les patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas avec mutation germinale BRCA^{1,2}

Lynparza[®] est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine¹

1. Lynparza [summary of product characteristics]. Södertälje, Sweden: AstraZeneca AB. Nov 2020.

2. Golan T et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):317-327.

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. **Excipient à effet notoire:** Ce médicament contient 0,24 mg de sodium par comprimé de 100 mg et 0,35 mg de sodium par comprimé de 150 mg. 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 foncé, 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. Lynparza en association au bévacizumab est indiqué 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 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **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. Les patientes doivent avoir été précédemment traitées avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patientes n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Les patientes atteintes d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérées comme non éligibles à l'hormonothérapie. **Adénocarcinome du pancréas.** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine. **Cancer de la prostate.** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération. **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Lynparza doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. **Sélection des patients. Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire avancé avec mutation des gènes BRCA après une chimiothérapie de première ligne:** Avant d'initier un traitement par Lynparza pour le traitement d'entretien de première ligne du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire (CEO), du cancer des trompes de Fallope (CTF) ou du cancer péritonéal primitif (CPP), les patientes doivent avoir une confirmation qu'elles sont porteuses d'une mutation germinale et/ou somatique délétère ou suspectée délétère des gènes de prédisposition au cancer du sein (CEO) à l'ou 2 utilisant une méthode de test validée. **Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine:** Il n'est pas nécessaire d'effectuer un test BRCA1/2 avant d'utiliser Lynparza en monothérapie pour le traitement d'entretien d'une récidive du CEO, du CTF ou du CPP, qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. **Traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire avancé avec un statut positif de la HRD en association au bévacizumab:** Avant d'initier un traitement par Lynparza en association au bévacizumab pour le traitement d'entretien de première ligne CEO, du CTF ou du CPP, les patientes doivent avoir confirmation de la présence d'une mutation délétère ou suspectée délétère des gènes BRCA1/2 et/ou d'une instabilité génomique, en utilisant une méthode de test validée (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Cancer du sein métastatique HER2-négatif avec mutation BRCA1/2:** Pour le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) négatif et concernant les mutations germinales des gènes de prédisposition au cancer du sein (gBRCA1/2), les patientes doivent avoir une mutation délétère confirmée ou suspectée gBRCA1/2 avant que le traitement par Lynparza soit initié. Le statut mutationnel gBRCA1/2 doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Les données démontrant la validation clinique des tests tumoraux BRCA1/2 dans le cancer du sein ne sont actuellement pas disponibles. **Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation BRCA après une chimiothérapie de première ligne:** Pour le traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 après une chimiothérapie de première ligne, les patientes doivent avoir une confirmation qu'ils sont porteuses d'une mutation gBRCA1/2 délétère ou présumée délétère avant que le traitement par Lynparza soit initié. Le statut mutationnel gBRCA1/2 doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Les données démontrant la validation clinique des tests tumoraux BRCA1/2 dans l'adénocarcinome du pancréas ne sont actuellement pas disponibles. **Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation des gènes BRCA1/2:** Pour le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) avec mutation des gènes BRCA1/2, les patientes doivent avoir une confirmation de mutation délétère ou suspectée délétère de BRCA1/2 (en utilisant un échantillon de l'ADN tumoral ou un échantillon de sang) avant que le traitement par Lynparza soit initié (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Le statut mutationnel des gènes BRCA1/2 doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. 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 en monothérapie ou en association au bévacizumab est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) 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. **Lynparza en monothérapie.** 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. **Lynparza en association au bévacizumab.** Dans le cas d'une utilisation de Lynparza en association au bévacizumab pour le traitement d'entretien de première ligne d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif suite à une première ligne associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab, la dose de bévacizumab est de 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines. Se référer au résumé des caractéristiques du produit du bévacizumab (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Durée de traitement. Traitement d'entretien de première ligne pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé avec 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 patientes présentant des signes de la maladie à 2 ans, qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement, peuvent être traitées 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 jusqu'à toxicité inacceptable. **Traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire avancé avec un statut positif de la HRD en association au bévacizumab:** Les patientes peuvent continuer leur traitement par Lynparza jusqu'à progression radiologique de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de la maladie après 2 ans de traitement. Les patientes présentant des signes de la maladie à 2 ans, qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement par Lynparza, peuvent être traitées au-delà des 2 ans. Se référer au résumé des caractéristiques du produit du bévacizumab en ce qui concerne la durée totale de traitement recommandée, d'un maximum de 15 mois incluant la période d'administration avec la chimiothérapie et la période d'administration en traitement d'entretien (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Cancer du sein métastatique HER2-négatif et présentant une mutation gBRCA1/2:** Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable. **Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation gBRCA après une chimiothérapie de première ligne:** Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou à la survenue d'une toxicité inacceptable. **Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation des gènes BRCA1/2:** Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou jusqu'à toxicité inacceptable. La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération des de la lutéinostimuline (LHRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. 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. **Oubli 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 CYP3A.** L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 100 mg (un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg). Si un inhibiteur modéré du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 150 mg (un comprimé de 150 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg) (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). **Populations particulières. Patients âgés.** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale.** Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), la dose recommandée de Lynparza est de 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min). Lynparza n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clairance 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 devront 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 pharmacocinétiques" du RCP). Lynparza n'est pas recommandée 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, divisés 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 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 dyspnée, une fatigue, des céphalées, une dysgueusie, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses, 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 (17 %), une neutropénie (6 %), une fatigue/asthénie (5 %), une leucopénie (3 %), une thrombocytopénie (3 %) et des vomissements (2 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose en monothérapie étaient l'anémie (16,2 %), les vomissements (6,8 %), les nausées (6,2 %), la neutropénie (6,2 %) et la fatigue/asthénie (6,0 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (1,8 %), la fatigue/asthénie (0,7 %), la nausée (0,7 %) et la thrombocytopénie (0,7 %). Lorsque Lynparza est utilisé en association au bévacizumab, le profil de sécurité est généralement conforme à celui observé pour ces médicaments, individuellement. Des événements indésirables ont entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose d'olaparib chez 57,4 % des patients lorsqu'il était utilisé en association au bévacizumab et l'arrêt définitif du traitement par olaparib/bévacizumab et placebo/bévacizumab respectivement 20,4 % et 6,6 % des patients. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose étaient l'anémie (20,6 %) et la nausée (7,5 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (3,6 %), la nausée (3,4 %) et la fatigue/asthénie (1,5 %). **Liste tabulée des effets indésirables.** Le profil de sécurité est basé sur les données pooled de 2351 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, puis par termes préférentiels MedDRA dans le Tableau 1. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont présentés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), 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 : Lymphopénie*. Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Très fréquent : Anémie*; Fréquent : Neutropénie*, Thrombocytopénie*, Leucopénie*; Peu fréquent : Lymphopénie*. Affections du système IMMUNITAIRE : Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE : Fréquent : Éruption cutanée*; Peu fréquent : Hypersensibilité*, Dermatite*, Angioedème*. Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Rare : Éruption cutanée*, Hypersensibilité*. 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 : Très fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalées, Dysgueusie. 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; Fréquent : Stomatite*, Douleur abdominale haute. Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Fréquent : Vomissements, Diarrhée, Nausées; Peu fréquent : Stomatite*, Douleur abdominale haute. Affection de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE : Rare : Erythème noueux. Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : 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 : Créatinine sanguine augmentée; Peu fréquent : Volume globulaire moyen augmenté. Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus : Peu fréquent : Créatinine sanguine augmentée. * Anémie inclut les termes préférés (PT) suivants : anémie, anémie macrocytaire, érythropénie, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, anémie normochrome, anémie normocytaire normochrome, anémie normocytaire et diminution du nombre de globules rouges; Neutropénie inclut les PT suivants : agranulocytose, neutropénie fébrile, diminution du nombre de granulocytes, granulocytopénie, 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 plaquetocrit 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 généralisée, éruption maculolaire, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse; Hypersensibilité inclut les PT suivants : hypersensibilité médicamenteuse et hyper sensibilité; Dermatite inclut les PT suivants : dermatite, dermatite allergique et dermatite exfoliante. Dyspnée inclut les PT suivants : dyspnée et dyspnée d'effort; Stomatite inclut les PT suivants : ulcère aphteux, ulcération buccale et stomatite. * Comme observé en expérience post-commercialisation. **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 (études 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 40,8 % (18,1 % 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 17,7 %, 12,2 % et 2,5 %; 22,6 % des patientes traitées par olaparib ont eu besoin d'une ou plusieurs transfusions sanguines. Une relation exposition-réponse entre 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 : 23 % pour le taux d'hémoglobine, 19 % pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, 6 % pour le nombre de plaquettes, 29 % pour le nombre de lymphocytes et 20 % pour le nombre de leucocytes (les % sont tous arrondis). Une augmentation du volume globulaire moyen (VGM) des érythrocytes, de valeurs initiales faibles ou normales jusqu'à des valeurs supérieures à la LSN a été observée à une incidence d'environ 58 %. À l'arrêt du traitement, ce paramètre semblait se normaliser. L'élevé du VGM ne semblait pas avoir de conséquence clinique. La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniquement significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourraient nécessiter une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire (voir rubriques "Posologie et mode d'administration" et "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Autres résultats biologiques.** Dans les études cliniques avec Lynparza, l'incidence des variations (augmentations) de la créatininémie ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport à la valeur initiale était d'environ 11 %. Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation médiane de la créatininémie 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 0 et 10 % avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 1. Toxicité 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 également été rapportés très 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 antiémétique. Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise. Dans le traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire, les patientes ont présenté des nausées (77 % avec l'olaparib, 38 % avec le placebo), des vomissements (40 % avec l'olaparib, 15 % avec le placebo), une diarrhée (34 % avec l'olaparib, 25 % 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 olaparib. Les vomissements ont entraîné l'interruption du traitement chez 10 % des patientes traitées par 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 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 déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division VigiMed, Poste Boxtelle 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreport@afgg.afmps.be. 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, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél. : (+352) 2744 5592, E-mail : pharmacovigilance@ems.etat.lu. Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.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 56 comprimés pelliculés (100 mg). EU/1/14/959/003 56 comprimés pelliculés (150 mg). EU/1/14/959/004 112 comprimés pelliculés (2 packs de 56) (100 mg). EU/1/14/959/005 112 comprimés pelliculés (2 packs de 56) (150 mg). 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE. Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE. 11-2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Les aspects de la prise en charge du sevrage tabagique



Lors d'une conférence donnée le 19 octobre dernier dans l'auditoire de l'Hôpital Kirchberg, le Dr Jean-Marc Cloos, Directeur Médical du Pôle Psychiatrie des Hôpitaux Robert Schuman (HRS), est revenu sur les stratégies thérapeutiques d'aide au sevrage tabagique qui vont permettre aux patients d'augmenter leurs chances de réussite d'arrêter de fumer.

Céline Buldgen

Plusieurs raisons amènent les patients à vouloir arrêter de fumer: protection de leur santé et celle de leur entourage, meilleure gestion des finances, sensation de liberté ou encore amélioration de l'état cutané.

Certains effets du tabac favorisent cependant son usage chez les fumeurs. Lorsqu'un individu fume, son poids est souvent inférieur à ce qu'il devrait être. C'est pourquoi certains patients craignent de prendre du poids après l'arrêt du tabac. Par ailleurs, le tabac est connu pour procurer une relaxation musculaire tout en augmentant les performances cognitives (concentration, mémoire,...). *«Paradoxalement, les personnes anxieuses qui recherchent cet effet relaxant voient au contraire une augmentation de leurs*

attaques de panique parce qu'ils sont plus concentrés sur leur corps.», souligne le Dr Cloos.

Rappelons toute l'importance de la durée et de la quantité de cigarettes que le patient fume par jour. Le risque relatif de développer un cancer est estimé à 5,5 si le patient fume entre 1 et 10 cigarettes par jour. Il est de 20,4 si le patient fume entre 21 et 31 cigarettes par jour. Il a été démontré scientifiquement que 25% à 30 % des décès par cancer peuvent être évités si l'on ne fume pas.

Le sevrage tabagique donne également des résultats significatifs dans l'amélioration de la fonction respiratoire et dans la diminution du risque cardiovasculaire. Le risque de thrombose est diminué. Le risque d'un

nouvel infarctus est diminué de 50% au bout d'un an d'arrêt du tabac. Le risque d'AVC est quant à lui identique au risque du non-fumeur après 1 an. On observe également un arrêt de l'évolution en cas d'anévrisme de l'aorte abdominale.

L'importance de la motivation

Avant d'entamer tout sevrage tabagique, le fumeur doit d'abord se motiver à l'arrêt, et il est important que cette motivation soit personnelle.

La motivation est une dimension complexe, intervenant à tous les stades d'une même démarche spécifique de changement:

- Motivation à comprendre l'information et à l'intégrer.
- Motivation à peser les bénéfices et les inconvénients.
- Motivation à s'organiser pour le changement.
- Motivation à passer à l'action et à concrétiser l'arrêt.
- Motivation à résoudre les difficultés pour se maintenir dans l'abstinence.

Les stades d'arrêt du tabac

Le cycle d'arrêt du tabac se déroule selon le modèle du changement de comportement décrit par Prochaska et Di Clemente (1982). Ce modèle postule l'existence de plusieurs stades de changement, par lesquels passent habituellement les personnes souffrant d'une addiction. Le professionnel de la santé doit donc adapter sa stratégie thérapeutique selon le stade où se trouve son patient.

Stades de maturation:

1. Préintention - Fumeur satisfait: Il apprécie son tabagisme et n'a aucune envie spontanée d'arrêter de fumer. Il n'a pas conscience de l'existence d'un problème de conduite addictive ou le considère sans importance. Ce stade dure le plus souvent de nombreuses années.

2 Intention - Fumeur ambivalent: Il reconnaît ici l'existence d'un problème et est partagé entre le plaisir de fumer et l'envie d'arrêter. Le patient envisage de s'arrêter dans les 6 mois à venir.

3. Préparation - Fumeur prêt à l'arrêt: Après une période variable de réflexion, il prend la décision d'arrêter de fumer, par exemple en prenant des conseils ou en consultant. Le fumeur envisage d'arrêter dans le mois à venir.

4. Action - Fumeur qui arrête: Il ne s'agit plus ici d'une simple déclaration d'intention. Le fumeur entreprend un sevrage et suit les indications de traitement.

5. Persévérance - Ex-fumeur satisfait: Il a arrêté et persévère dans l'arrêt (arrêt depuis plus de 6 mois).

6. Rechute - Il reprend sa consommation de tabac. Le fumeur revient à un stade antérieur, souvent à celui de l'intention.

Source: www.ssp.f.be/servlet/Repository/syl-labus-arreter-de-fumer.pdf?ID=170

Traitement global pour l'arrêt du tabagisme

Il n'existe pas de «technique». La prise en charge est globale et repose sur:

- les thérapies cognitivo-comportementales,
- la substitution nicotinique,
- les psychotropes et le ZYBAN (Bupropion),
- les autres prises en charge (poids, alcool, traitements divers),
- les autres traitements d'arrêt,
- éviter les reprises,
- un suivi.

Des aspects à prendre en compte

Le monde n'a jamais connu de produit créant plus forte dépendance que le tabac puisque, rappelons-le, 80% des fumeurs sont physiquement dépendants au tabac. D'autre part, la connaissance d'un risque n'a jamais suffi à modifier un comportement.

La prise en charge des patients doit donc couvrir la dépendance comportementale et psychologique avec une prise en charge psychologique (20 à 25% de succès) et la dépendance physique à la nicotine (50% de succès en fin de traitement, 25% à un an).

Dr Cloos: «*Les comorbidités liées à la dépendance nicotinique doivent également être prises en charge. En effet, il n'est pas rare que des fumeurs traitent leur anxiété et leurs troubles cognitifs en consommant des cigarettes. En cas d'état anxio-dépressif avéré, il convient de traiter en premier lieu le trouble psychique du patient avant de commencer tout sevrage tabagique. L'écoute des désirs et des besoins du fumeur (prise de poids, choix de la date, confort,...) prime également.*»

Ce qui améliore les facteurs pronostiques de l'arrêt du tabac:

- la motivation,
- la confiance en soi
- la liberté de décision



- le réaménagement du domicile
- un suivi psychologique
- un substitut pharmacologique
- l'exercice physique/un suivi diététique

Extinction du stimulus

Dans un premier temps, il est demandé au patient d'observer son comportement pour repérer les situations à risque:

- Environnement: repas, alcool, fumeurs, fêtes.
- Émotions négatives (colère, pensées négatives) ou positives.
- Conditionnement (type «pavlovien»): café, téléphone, trajets en voiture, routines au travail, sortie du chien, etc.

Dans un second temps, le patient est amené à dissocier les situations déclenchantes de son comportement dans le but d'augmenter son apprentissage, de faire un déconditionnement et d'augmenter son sentiment d'efficacité personnelle.

«*Au début de la thérapie, nous demandons toujours au patient de cibler seulement certaines situations clés pour lesquelles il devra faire une ex-*

«Les deux sevrages (tabac-alcool) doivent être conduits dans une même démarche globale. Le sevrage tabagique n'a pas d'effet négatif sur une reprise de l'alcool.»

Dr Jean-Marc Cloos

inction du stimulus. En cas de succès, il pourra élargir ce nouveau comportement à d'autres situations déclenchantes pour aller vers une abstinence totale.», précise le Dr Cloos.

Dans ce contexte, le soutien social et familial est à prendre en compte. La prévention des émotions négatives est de mise si celles-ci sont susceptibles d'engendrer une rechute. La gestion d'un faux pas s'avère tout aussi capitale.

Gérer les envies: contrôle des situations déclenchantes

- se débarrasser de tabac, cendrier, briquets,...
- éviter les fumeurs (surtout au début du sevrage),
- prendre son café dans d'autres conditions,
- éviter l'alcool,
- développer des activités brèves de remplacement,
- éviter les moments d'oisiveté,
- pratiquer des activités physiques.

Effet de violation...

D'un côté, la reprise de la cigarette peut entraîner chez le patient une baisse de sa confiance en soi, de la honte/culpabilité et une augmentation du besoin de fumer. Le risque de perte de contrôle et de rechute est donc bien réel.

D'un autre côté, le patient peut banaliser la reprise et avoir confiance en sa capacité de contrôler son envie de cigarette, avec toujours un risque de répétition et de rechute, ... d'où la nécessité de proposer au patient un plan d'urgence pour la gestion d'un faux pas.

Il faut savoir que la prise en charge

psycho-comportementale double le succès du sevrage tabagique à 6 mois.

La substitution nicotinique

La substitution nicotinique est un tournant dans l'histoire du sevrage tabagique. Le sevrage est devenu plus confortable, plus facile. Il n'existe plus aujourd'hui de contre-indication chez la femme enceinte et le patient cardiaque. La substitution nicotinique double le pourcentage de succès (en comparaison à un placebo). On observe toutefois encore de nombreuses reprises à court terme. Des progrès sont encore nécessaires en terme de posologie, durée du suivi et de prévention de la récurrence.

Efficacité

Les conditions d'efficacité de la substitution nicotinique (avant arrêt) sont les suivantes:

- Fumeur motivé (maturation progressive).
- Décision personnelle.
- Fumeur physiquement dépendant (Fagerström supérieur à 4).
- Évaluation et prise en charge simultanées des dépendances, comportementales et psychologiques.
- Arrêt total du tabagisme (en cas de substitution nicotinique).
- Posologie initiale suffisante.
- Savoir utiliser les gommes et les timbres.
- Adaptation de la posologie.
- Suivi prolongé.
- Prévention des récurrences.

«La substitution nicotinique associée à une prise en charge psycho-comportementale augmente fortement les chances de succès du sevrage tabagique chez les fumeurs physiquement dépendants.», tient à rappeler le Dr Jean-Marc Cloos.

REGULATORY



Vaccins COVID-19: ce qu'il faut savoir

L'Agence européenne des médicaments (EMA) travaille en étroite collaboration avec les développeurs de vaccins COVID-19 potentiels, mobilisant ses propres ressources et celles des autorités réglementaires nationales et internationales, afin de garantir que des vaccins sûrs et efficaces parviennent aux patients dès que possible. Pour l'heure, la priorité est l'information, et celle des patients est du ressort des médecins et pharmaciens. Le but de cette synthèse est de vous y aider.

...A LIRE EN PAGE 34

Votre partenaire en
formation continue

AstraZeneca 

Les outils de la substitution nicotinique:

- Gomme (2mg ou 4mg: rendement environ 40%)
 - Succès doublé (20 à 40%) en fin de traitement contre placebo (10-20% suivant importance soutien psychologique associé)
 - Composante comportementale importante
 - Avantages: le patient est «acteur» au fil de la journée
 - Difficultés: troubles bucco-pharyngés, si mal utilisées, appareils dentaires, posologie insuffisante (utiliser 4 mg)

Une bonne utilisation de la gomme: croquer 1-2-3 fois puis laisser diffuser pendant une demi-heure au niveau de la bouche. Ne pas la mâcher comme un chewing-gum directement.

- Pastille sublinguale (2 mg)
- Timbre:
 - Nicotine délivrée en continu à doses importantes (5 à 21 mg)
 - Posologie facile à fixer
 - Résultats 20-60% sujets abstinents en fin de traitement (2-3 mois)
- Difficultés: délivrance continue, donc parfois difficultés à gérer une charge émotionnelle imprévue.
- Inhaler

Le syndrome de surdosage nicotinique reste rare. Depuis 1992, il est prouvé que la substitution nicotinique n'est pas dangereuse pour la santé.



«Depuis 1992, il est prouvé que la substitution nicotinique n'est pas dangereuse pour la santé.»

Dr Jean-Marc Cloos

Outre la substitution nicotinique, les médicaments dans l'arrêt du tabac sont:

- Les antidépresseurs (tricycliques, SNRI, SSRI) si risque élevé d'état dépressif après l'arrêt du tabac.
- Le ZYBAN® (bupropion).
- Le CHAMPIX® (varénicline), antagoniste des récepteurs nicotiques. Ce médicament augmente le risque pour le patient de faire une dépression. Il est dès lors à préconiser en seconde intention quand les autres méthodes n'ont pas donné le résultat escompté. ■

Durée de la substitution nicotinique

- Schéma traditionnel: 2-3 mois à dose décroissante, toutes les 4 semaines
- Schéma modifié selon les circonstances:
 - parfois raccourci, si on a aucun symptôme de sevrage malgré un oubli de prise du traitement substitutif.
 - doit être prolongé au-delà de 3 mois en cas de: réapparition de la pulsion, anxiété, tentation.

EXEMPLE D'UN SUIVI DE FUMEUR

- Les malades les plus sévères nécessitent 5 (ou 6) consultations pour accompagner le sevrage: J0, J7, (J14), J 28, 2 mois, 3 mois.
- Après la consultation initiale, chaque consultation prend en compte:
 - La prise de substitution nicotinique prescrite
 - La prise de nicotine non prescrite (gomme 2 mg, cigarette) : Adaptation de dose
 - Poids - appétit - grignotage : Adapter alimentation
 - Sommeil - irritabilité - concentration - anxiété - dépression
 - Constipation - troubles digestifs
 - Effets positifs de l'arrêt (satisfaction, diminution de la toux, goût retrouvé).

Le sevrage complet après adaptation de dose doit être acquis immédiatement, éventuellement après 7 jours, mais jamais en plus de 14 jours (sinon reprend le problème).

Troubles psychiatriques: comment soutenir au mieux l'accès et la poursuite des études ?



En fonction de la spécificité du trouble et du traitement reçu, les étudiants ayant des troubles psychiatriques peuvent rencontrer des difficultés dans le déroulement de leurs études: absences fréquentes, pause suffisamment longue du cursus, difficulté à prendre des notes ou à comprendre les cours, isolement social, etc. Lors d'un webinar, organisé le 24 septembre dernier dans le cadre des Journées de la Schizophrénie, différents intervenants ont pu aborder ce qui fonctionne bien et moins bien dans leur pays respectif pour soutenir l'accès et la poursuite des études.

Céline Buldgen

On sait que 75% des troubles psychiatriques vont se manifester avant l'âge de 25 ans. Moyennant quelques aménagements pour les étudiants concernés, la poursuite des études reste tout à fait possible.

Geneviève Letellier, directrice de l'Unité soins études à la Fondation Santé des Étudiants de France: «Je pense notamment à l'aménagement du temps, que ce soit par la possibilité de prolonger les études, de bénéficier d'une semaine de cours plus allégée ou encore de différer dans le temps la passation des examens. Par ailleurs, l'accompagnement ainsi que le soutien des professeurs et de la famille sont essentiels pour aider à la poursuite des études des étudiants qui souffrent de troubles psychiatriques.»

Céline - Christelle Cottet, étudiante à l'Université de Lyon 2, témoigne:

«Dans cette Université, nous bénéficions d'un système de «don» de notes pour les étudiants porteurs d'un handicap (troubles de la concentration, troubles de la mémoire...), y compris les personnes atteintes de troubles psychiatriques. Les étudiants lambda s'inscrivent sur une liste. Il n'est toutefois pas facile de trouver des étudiants qui veulent bien donner leurs notes tapées à l'ordinateur. Raison pour laquelle, l'Université a mis en place un système de bonification pour encourager ce don de notes. L'étudiant qui donne ses notes pendant un semestre bénéficie de

«L'étudiant qui donne ses notes pendant un semestre bénéficie de points supplémentaires pour son semestre.»

points supplémentaires pour son semestre.»

D'autres moyens sont utilisés classiquement dans la prise en charge bio-psycho-sociale pour éviter au maximum la déscolarisation:

- La remédiation cognitive.
- La prescription d'antipsychotiques avec un rapport bénéfices/risques et une réévaluation régulière du traitement.

Pour François Pilet (UNAFAM), il faut avant tout communiquer tout azimut et à plusieurs niveaux (population générale, enseignants, directions d'école...) pour mieux faire connaître les maladies psychiatriques et leurs troubles.

Il explique: «Ces troubles surviennent souvent en cours de scolarité, et bien

souvent dans un climat serein où il n'y avait pas eu de signes précurseurs. Les familles sont malheureusement souvent démunies.»

François Gilet (UNAFAM) espère également une meilleure formation des enseignants aux troubles psychiatriques: «Les enseignants sont peu ou pas du tout formés en la matière. Dans leur formation, aucun module n'est prévu pour leur donner les clés afin qu'ils puissent reconnaître, identifier et suivre un élève qui présente des troubles psychiatriques. On avance, on se bat pour cela mais cela reste encore insuffisant.»

Doris El Choueifaty (Hôtel Dieu de France-Beyrouth): «La création de cellules de soutien, d'accompagnement et de suivi dans les établissements scolaires aide véritablement les étudiants en difficulté. On en voit de plus en plus. Il est dès lors plus facile de détecter les difficultés de l'étudiant, de l'orienter, de rapporter ses besoins à un niveau supérieur de l'établissement scolaire et par la suite de contacter les familles ou de demander directement un avis psychiatrique. La formation des enseignants et des éducateurs sur les troubles psychiatriques n'existe pas et cela représente un énorme besoin. Depuis quelques années, nous organisons par contre à la demande des établissements scolaires des campagnes de sensibilisation sur certains troubles mentaux. Malheureusement, ce genre d'initiatives reste très insuffisant à l'heure actuelle.»

Arnaud Goulliart (Actions Recherche Handicap et Santé Mentale, France) intervient à son tour, estimant que la situation évolue favorablement malgré tout: «Aujourd'hui, une vingtaine de pays dans le monde (dont la France) ont expérimenté une formation qui s'appelle «Les premiers secours en santé mentale». Cette formation de deux jours donne les outils nécessaires aux professionnels

«Dans le cadre d'une prise en charge «soins-études», il est extrêmement important que l'enseignant et le soignant puissent travailler ensemble sur le projet de vie scolaire ou personnel de l'étudiant.»

Geneviève Letellier,
directrice de l'Unité soins études à la Fondation
Santé des Étudiants de France

de l'éducation pour mieux repérer les personnes en souffrance psychique, entrer en relation avec elles, savoir agir correctement face à une personne en crise ou encore savoir l'orienter.»

«En France, l'éducation nationale se déplace dans les services de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent afin d'assurer le suivi scolaire et éviter le risque de déscolarisation lors d'une hospitalisation de longue durée. On sait que le pronostic des pathologies psychiatriques est fortement corrélé à l'insertion sociale et interpersonnelle. Cela fait partie du soin.», Clément Dondé (Psychiatre, CHU et Université Grenoble-Alpes).

Concilier soins et études

La Fondation Santé des Étudiants de France a pour mission de permettre à des jeunes malades de bénéficier de soins médicaux tout en leur donnant la possibilité de poursuivre efficacement leurs études universitaires ou leur scolarité.

Geneviève Letellier: «La Fondation Santé des Étudiants de France gère 12 établissements (6 en région parisienne, 1 à Rennes, 1 à Sablé sur Sarthe, 1 à Lille, 1 à Vance, 1 à Grenoble et enfin, 1 à Aire sur l'Adour). Un treizième établissement est prévu bientôt sur le territoire métropolitain. Ces 12 établissements scolaires, où travaillent environ 350 enseignants, prennent en charge, selon les lieux, des jeunes âgés de 12 à 25-27 ans. Chaque jeune a un emploi du temps

individualisé, aménagé selon ses besoins.»

François Gilet (UNAFAM, France) prend la parole à son tour: «Une vraie collaboration entre les établissements scolaires et les structures de soins peut se faire partout, à partir du moment où l'établissement scolaire est d'accord, que ce soit de gré à gré entre l'hôpital, le lycée ou l'école ou par l'intermédiaire d'une MDPH (maison départementale des personnes handicapées) ou d'un PPS (Plan Personnalisé de Santé). Selon la convenance de l'étudiant, des aménagements d'horaires peuvent se limiter à des reprises de scolarité de quelques heures par semaine, par exemple.»

Est-ce qu'il existe de tels moyens en Suisse ?

Sylvie Bernet (CHUV) répond à la question: «En Suisse, il n'existe pas une structure similaire à la Fondation Santé des Étudiants de France. Pour aider les jeunes adultes atteints de troubles psychiatriques, il existe par contre tout un système de soutien intégré «dans le milieu scolaire traditionnel». Ce réseau - qui assure le suivi personnalisé de chaque étudiant concerné et se rencontre régulièrement - est composé d'un case-manager, de professionnels des soins, de professionnels du lieu de formation, de la famille...). Les étudiants atteints de troubles psychiatriques sont également accueillis durant certains jours ou certaines périodes dans des unités de soins.» ■

Faire progresser le traitement personnalisé du cancer grâce aux «avatars» de patients

Le Luxembourg Institute of Health (LIH) établit une collection de modèles précliniques de tumeurs cérébrales dérivées de patients pour accélérer le développement de nouveaux médicaments.



Le Laboratoire de Neuro-Oncologie 'NORLUX' du 'Department of Oncology' (DONC) du LIH, en collaboration avec le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), le Laboratoire National de Santé (LNS), le Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) de l'Université de Luxembourg et d'autres partenaires internationaux, a établi une vaste collection de modèles organoïdes et de xénogreffes de gliomes dérivés de patients qui reproduisent les caractéristiques spécifiques des tumeurs cérébrales humaines. Ces outils permettront la mise en place d'études personnalisées permettant d'évaluer l'efficacité des médicaments, augmentant ainsi les chances de succès des essais cliniques et améliorant les résultats cliniques pour les patients. Les résultats ont été présentés dans une publication récente dans la revue internationale 'Acta Neuropathologica'.

Gliomes diffus et glioblastomes - un défi thérapeutique en oncologie

Les gliomes diffus adultes constituent un groupe particulièrement hétérogène de tumeurs cérébrales primaires, le glioblastome de grade IV (GBM) étant le sous-type le plus agressif.

Malgré la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, la survie médiane des patients atteints de GBM est de 14 mois, la récurrence étant inévitable. L'une des principales raisons du mauvais pronostic pour les patients est le niveau élevé d'altérations génétiques de ce type de cancer, entraînant une forte prolifération et une invasion généralisée par les cellules tumorales vers le parenchyme cérébral, ainsi qu'une forte résistance au traitement. De plus, les gliomes sont très hétérogènes et diffèrent selon les patients, ce qui suggère la nécessité d'approches de traitement plus personnalisées, où le traitement de chaque patient est conçu pour cibler les modifications génétiques spécifiques détectées dans la tumeur de l'individu. Par exemple, il a été démontré que le statut de méthylation de l'ADN du promoteur du gène MGMT (O-6-méthylguanine-ADN méthyltransférase) dans les GBM affecte la réponse au témozolomide (TMZ), l'agent chimiothérapeutique standard. En effet, l'enzyme MGMT répare les lésions de l'ADN induites par le TMZ, contrecarrant son activité et constituant ainsi l'un des mécanismes majeurs de résistance aux médicaments dans un sous-groupe de patients atteints de gliome. En outre, plusieurs

études suggèrent que les gliomes diffus subissent des changements évolutifs lors du traitement et pendant la récurrence, bien que l'on ne sache pas dans quelle mesure le traitement standard actuel conduit à des changements moléculaires qui pourraient affecter les réponses aux médicaments dans le cadre de la médecine de précision. Le développement de nouvelles stratégies de traitement efficaces est donc d'importance vitale.

La réussite des essais cliniques dépend de modèles précliniques appropriés

Les essais cliniques sont cruciaux afin de tester l'efficacité et la sûreté de nouvelles molécules thérapeutiques directement sur les patients. Cependant, tous les essais cliniques récents chez les patients atteints de gliome ont échoué. En effet, leur succès dépend fortement de la qualité des résultats obtenus lors des études précliniques menées sur des modèles expérimentaux de tumeur en amont de la phase clinique. Les lignées cellulaires de GBM et les modèles de souris génétiques



De gauche à droite: Dr Anna Golebiewska, Anaïs Oudin, Dr Ann-Christin Hau et Pr Simone Niclou.

quement modifiés traditionnellement utilisés dans la recherche sur le GBM présentent plusieurs inconvénients et ne récapitulent pas avec précision certaines caractéristiques génétiques et histopathologiques des tumeurs des patients, fournissant ainsi des réponses et des résultats de traitement inadéquats. La disponibilité de modèles précis et crédibles qui reflètent la totalité des variations génétiques observées dans les cancers du cerveau et qui permettent de prédire de manière fiable la sensibilité des tumeurs à de nouveaux traitements personnalisés est donc cruciale dans le contexte de l'oncologie translationnelle et de la médecine personnalisée.

Les organoïdes et xénogreffes orthotopiques comme «avatars» de patients

Pour répondre à ce besoin, NORLUX a travaillé en étroite collaboration avec le Centre Hospitalier de Luxembourg

(CHL) et les principaux instituts de recherche luxembourgeois pour mettre en place une collection de tumeurs cérébrales de plus de 1000 patients. Grâce aux échantillons fournis par le service de neurochirurgie du CHL, NORLUX a généré une biobanque d'organoïdes de tumeurs cérébrales (des cultures tissulaires tridimensionnelles dérivées de cellules viables de tumeurs). Ces organoïdes tumoraux sont ensuite implantés chez des souris immunodéficientes pour créer ce que l'on appelle des xénogreffes orthotopiques dérivées du patient (*Patient-Derived Orthotopic Xenografts*, PDOX). NORLUX a actuellement établi une cohorte complète de plus de 40 PDOX provenant de gliomes malins, y compris le glioblastome.

Ces modèles agissent comme des «avatars» de patients et ont une pertinence clinique importante, car ils reproduisent fidèlement les principales caractéristiques biologiques, histologiques et génomiques des tumeurs d'origine.

La cohorte comprend des PDOX de gliomes primaires et récurrents, à différents stades, de différents sous-types et avec différentes mutations génétiques. Des PDOX uniques dérivés d'échantillons de tumeurs du même patient avant et après le traitement sont également disponibles, améliorant ainsi la compréhension de la façon dont les cancers répondent aux différents traitements en fonction de leurs caractéristiques génétiques.

La valeur clinique

Les organoïdes des cancers du cerveau et les avatars qui en résultent ont une valeur unique en tant que plate-forme pour tester l'efficacité des médicaments dans les études précliniques et co-cliniques. Concrètement, ils peuvent être mis à profit dans le cadre de l'oncologie de précision, comme dans l'essai clinique en cours pour le profilage fonctionnel

personnalisé (PFP), mené par LIH en collaboration avec le CHL, les Hôpitaux Robert Schuman (HRS), l'IBBL et le LNS, tout comme dans les études de recherche en partenariat avec des sociétés pharmaceutiques.

En effet, dans leur étude, les chercheurs du LIH ont testé sur leurs organoïdes et PDOX l'efficacité de VAL-083 (dianhydrogalactitol), un composé de DelMar Pharmaceuticals. VAL-083 est une molécule qui introduit des lésions dans l'ADN, causant ainsi la mort des cellules cancéreuses. Surtout, VAL-083 peut pénétrer la barrière hémato-encéphalique, s'accumulant dans le liquide céphalo-rachidien et dans le parenchyme cérébral. Il est actuellement en cours de test dans divers essais cliniques pour le GBM récurrent et pour le GBM sans méthylation du promoteur du MGMT. L'équipe de recherche du LIH a montré que VAL-083 était nettement plus efficace que le TMZ. Contrairement au TMZ, son action n'est pas affectée par le statut de méthylation du promoteur du MGMT, ce qui suggère que VAL-083 est capable de surmonter le phénomène de résistance au TMZ.

De plus, les scientifiques ont démontré que le composé entraînait une réduction considérable de la croissance et du volume de la tumeur, ainsi qu'une augmentation des lésions de l'ADN des cellules tumorales, tout en ne présentant aucune toxicité pour les cellules saines.

«Nos résultats indiquent le potentiel de VAL-083 en tant que candidat prometteur pour le traitement du glioblastome, et démontrent en outre que nos organoïdes de GBM dérivés de PDOX présentent des réponses aux médicaments cliniquement pertinentes, ce qui permet de les utiliser dans le développement de médicaments personnalisés», explique le Dr Anna Golebiewska, responsable de NORLUX et co-premier auteur de la publication scientifique.

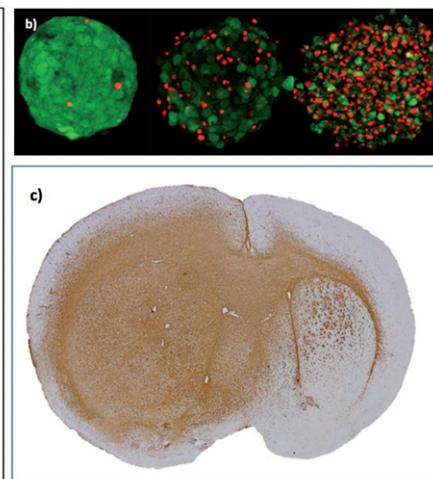
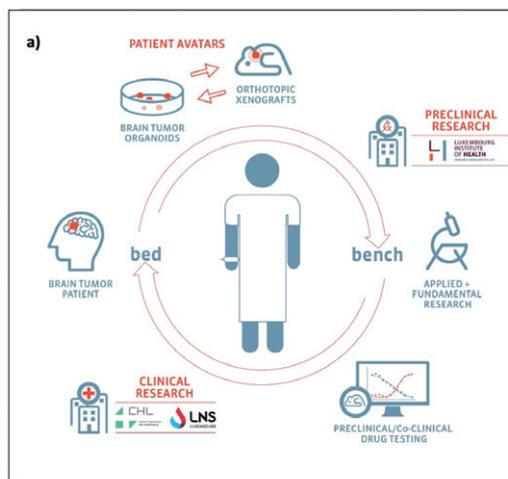
Une approche collaborative aux niveaux national et international

«Notre travail est le résultat d'une approche interdisciplinaire basée sur les compétences complémentaires de l'écosystème de recherche biomédicale luxembourgeois», expliquent le Dr Ann-Christin Hau et Anaïs Oudin de l'équipe de recherche NORLUX et co-premiers auteurs de la publication.

«La mise en place d'une telle bio-banque de modèles précliniques s'est appuyée sur le soutien précieux du Pr F. Hertel et de son équipe du service de neurochirurgie au CHL, qui nous ont permis de mener l'étude. Le LNS a contribué grâce à l'expertise reconnue de ses centres nationaux de pathologie et de génétique, le LCSB a réalisé le séquençage de cellules uniques, tandis que le Centre d'Épidémiologie et d'Étiologie Clinique (CIEC) du LIH a organisé la collecte des échantillons de tissus, tout en assurant la confidentialité des données des patients. Plus important encore, nous tenons à exprimer notre gratitude à tous les patients et à leurs familles pour avoir rendu notre étude possible grâce à leur participation. Nous sommes convaincus que nos modèles précliniques accéléreront la translation des résultats de la recherche fondamentale afin d'améliorer les traitements cliniques pour les futurs patients», ajoutent-elles.

La collection de 40 modèles de gliomes et leurs données associées est mise à disposition de la communauté scientifique internationale sur PDX-finder, un catalogue mondial ouvert co-développé par le Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire - Institut Européen de Bioinformatique (EMBL - EBI) et par le Jackson Laboratory.

«Les essais cliniques sont cruciaux afin de tester l'efficacité et la sûreté de nouvelles molécules thérapeutiques directement sur les patients.»



- a) Le rôle des modèles précliniques dérivés de patients dans la phase préclinique/co-clinique du développement des médicaments, dans le cadre du cycle "du lit au banc au lit" ("bed-to-bench-to-bed") de la médecine personnalisée.
- b) Organoïdes 3D pendant le traitement (cellules mortes = rouge; cellules viables = vert).
- c) Croissance de cellules tumorales humaines (colorées pour Nestin en brun) dans le cerveau de souris "avatars".

«En partageant nos modèles et données et en collaborant avec des partenaires internationaux prestigieux dans le cadre d'initiatives telles que le consortium 'EurOPDX', financé par Horizon 2020, et le consortium 'Glioma Longitudinal Analysis' (GLASS), nous contribuons constamment à accroître la disponibilité et l'utilisation de ces ressources inestimables au niveau global, soutenant ainsi de manière tangible les percées dans la thérapie personnalisée du cancer», conclut le Pr Simone Niclou, directeur du Department of Oncology du LIH et auteur correspondant de la publication.

Les résultats ont été publiés en octobre 2020 dans la revue internationale 'Acta Neuropathologica', avec le titre complet «Patient-derived organoids and orthotopic xenografts of primary and recurrent gliomas represent relevant patient avatars for precision oncology».

Financements et collaborations

Cette étude a été soutenue par des subventions du Télévie-FNRS, de la Fondation Cancer Luxembourg, du Fonds National de la Recherche luxembourgeois et de GLIOTRAIN ITN financé par l'UE H2020.

L'étude a été réalisée en étroite collaboration avec des partenaires nationaux et internationaux, et a impliqué le Department of Oncology du LIH, y compris le laboratoire de neuro-oncologie NORLUX, le service de neurochirurgie du Centre Hospitalier de Luxembourg, la Quantitative Biology Unit du LIH, le Laboratoire National de Santé, le Luxembourg Centre for Systems Biomedicine de l'Université du Luxembourg, l'Université de Heidelberg (Allemagne), l'Université de Bergen (Norvège), Henry Ford Health System (USA), la Technische Universität Dresden (Allemagne), le Leeds Institute of Medical Research at St James's University Hospital (Royaume-Uni) et DelMar Pharmaceuticals (USA, Canada). ■

SOMMAIRE

- P 28** Stimulation cardiaque: innovations récentes et techniques émergentes
- P 30** Mort subite cardiaque: de l'autopsie au dépistage génétique
- P 32** De nouveaux outils de dépistage et de suivi des troubles du rythme



En partenariat avec
mediQuality
 from Medscape

Les défis de l'anticoagulation chez le patient oncologique

Les patients oncologiques ont un risque accru de développer une thrombose ou de la fibrillation auriculaire, des conditions graves qui nécessitent la mise en place d'une stratégie d'anticoagulation. Le traitement du cancer est lourd, l'anticoagulation peut l'être tout autant. Ces dernières années, les DOACs ont modifié le paradigme de l'anticoagulation dans la population générale... Mais cette classe de produits est-elle adaptée chez le patient oncologique ? Lors de sa présentation, au cours du BHRM 2020, le Pr Moonen s'est penchée sur la question.

C. Vrancken

Les thromboembolies veineuses (VTE) et les embolies pulmonaires (PE) sont fréquentes dans la population oncologique. Ces conditions sont associées à un risque plus élevé de récurrence et à un moins bon pronostic, la VTE et la PE constituent la 2^{ème} cause de décès, après le cancer lui-même.

Le cancer est également associé à une haute prévalence de fibrillation auriculaire (FA). Une vaste étude épidémiologique (Hu et al., 2013) portant sur 24.125 patients atteints d'un cancer nouvellement diagnostiqué a révélé une prévalence de la FA de 2,4% à l'inclusion, avec une incidence supplémentaire de 1,8% après le diagnostic du cancer. La FA est un facteur prédictif de mortalité et de morbidité à long terme dans la population oncologique.

L'anticoagulation chez le patient cancéreux est confrontée à de nombreux défis. La maladie en elle-même et certains traitements sont associés à un risque accru de saignements. S'ajoutent à cela, les interactions médicamenteuses, les comorbidités, et les problèmes fréquents de malnutrition ou d'insuffisance pondérale. Aucun score évaluant le risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer n'a été mis au point, de sorte qu'une approche individualisée du risque de saignement doit être effectuée avant le début de l'anticoagulation.

Traitement de la thrombose associée au cancer

Traditionnellement, l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est le traite-

ment de première ligne de la thrombose associée au cancer. Cependant, les observations cliniques tirées de l'expérience de la vie réelle suggèrent que le risque d'un traitement à long terme par l'HBPM pourrait être plus important que les bénéfices, ce qui souligne la nécessité de rechercher des alternatives.

Une récente méta-analyse (Sabatino et al., 2020) a démontré la non-infériorité des DOACs par rapport à la daltéparine dans la prévention de VTE récurrente chez les patients oncologiques. Les DOACs ont été associés à un risque accru de CRNMB (*Clinically relevant non-major bleeding*) par rapport à la daltéparine, principalement chez les patients atteints de cancer gastro-intestinal, mais le risque d'hémorragie majeure n'était pas significativement différent entre les deux groupes de traitement.

Par ailleurs, les directives les plus récentes proposent les DOACs comme alternative aux HBPM dans la prise en charge des thromboses associées au cancer. Une certaine prudence est de mise pour les personnes présentant un risque accru d'hémorragie pour lesquelles les HBPM restent l'option de première ligne.

FA: prévention des événements thrombo-emboliques par AVKs

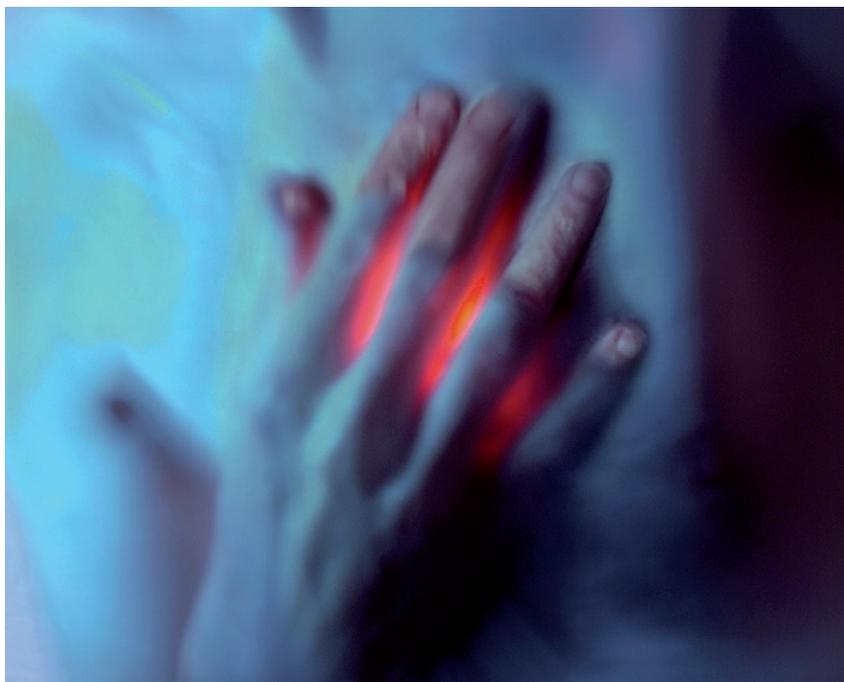
Traditionnellement, les AVKs sont considérés comme la pierre angulaire dans la prévention des AVC chez les patients souffrant de FA et présentant une tumeur maligne. Cependant, leur utilisation chez les patients atteints de cancer est associée à un taux plus élevé d'hémorragies et à un temps passé dans la cible thérapeutique plus court. En outre, cette approche n'est plus considérée comme traitement de 1^{er} choix dans la population générale. Malheureusement, les lignes directrices actuelles ne fournissent pas de recommandations spécifiques quant au type d'anticoagulation à préconiser chez les patients souffrant de FA et présentant une tumeur active.

Récemment, les résultats d'une méta-analyse d'études randomisées (n = 2.661) et observationnelles (n = 21.112) comparant l'efficacité et la sécurité des DOACs (rivaroxaban, edoxaban ou apixaban) à la warfarine dans le sous-groupe des patients atteints de FA ont été publiés dans *Thrombosis and Haemostasis*, (Cavallari et al., 2020). Les résultats ont montré que les DOACs sont au moins aussi efficaces que les AVK pour prévenir les AVC, les embolies systémiques et les VTE. En outre, les DOACs ont réduit significativement les hémorragies intracrâniennes comparativement aux AVK.

Le Pr Moonen conclut, «Chez les patients cancéreux, lorsqu'une anticoagulation est indiquée et si une évaluation individualisée des risques thrombotiques et hémorragiques soutient son initiation, les DOACs peuvent représenter une alternative plus sûre et plus pratique aux AVK ou à l'HBPM, amorçant un changement de paradigme dans les normes de la pratique dans cette population croissante de patients complexes.» ■

Référence:

D'après une présentation du Pr M. Moonen (CHU de Liège, Belgique) dans le cadre du congrès BHRM 2020.



Stimulation cardiaque: innovations récentes et techniques émergentes

Outre le développement de la thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) par une stimulation biventriculaire, la stimulation cardiaque n'a pas connu d'évolution majeure au cours des 20 à 30 dernières années. Aujourd'hui, cependant, de nouveaux appareils et des techniques émergentes offrent de réels espoirs en termes d'efficacité et de sécurité, et pourraient changer le paradigme de la stimulation cardiaque chez de nombreux patients. Le point sur ce domaine passionnant de la cardiologie avec le Dr Joris Schurmans (Cardiologie - Électrophysiologie; Hartcentrum Hasselt, Hôpital Jessa, Belgique).

C. V.

Les stimulateurs cardiaques traditionnels sont utilisés depuis des décennies pour traiter les patients atteints de bradycardie causée par un dysfonctionnement du nœud sinusal et des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (AV).

Le système se compose du stimulateur cardiaque lui-même et d'une ou de deux sondes de stimulation qui relient le stimulateur cardiaque par

le système veineux à l'oreillette droite et au ventricule. Outre les problèmes de dysfonctionnement des sondes au fil du temps ou d'occlusion veineuse, l'une des complications les plus graves des systèmes de stimulation traditionnels est l'infection. Bien que peu fréquentes, ces complications sont coûteuses à traiter et peuvent entraîner une importante morbidité, voire un décès.

La plupart d'entre elles sont, au moins partiellement, liées aux sondes, ce qui a conduit à la mise au point d'un stimulateur cardiaque sans sonde.

Introduit il y a quelques années, le Micra™ est le seul stimulateur cardiaque sans sonde disponible actuellement en Belgique. Environ 10 fois plus petit qu'un stimulateur cardiaque traditionnel, ce système est implanté au travers d'une petite incision dans l'aîne et complètement positionné dans le ventricule droit par un système de chargement spécifique au niveau du système veineux. Seul le petit dispositif est positionné dans le cœur, sans aucune sonde ni dispositif sous-cutané. Le taux de réussite de l'implantation est supérieur à 99%, et les données en 'real-life' ont montré une réduction de 63% des complications majeures par rapport aux stimulateurs cardiaques traditionnels.

La première génération de Micra™ était limitée à la stimulation en mode VVI. Récemment, le Micra™ AV a été introduit sur le marché. Il a les mêmes dimensions et la même forme que le Micra™ original, mais des algorithmes de détection auriculaire interne qui détectent les mouvements cardiaques ont été ajoutés. Ce dispositif permet d'ajuster la stimulation ventriculaire pour la coordonner avec l'oreillette, ce qui permet une certaine forme de stimulation ventriculaire synchronisée AV chez les patients avec un bloc AV.

«Ce nouveau dispositif pourrait étendre les indications des stimulateurs sans sonde à certains des patients présentant un bloc AV et un rythme sinusal, selon moi, principalement dans la population âgée [...] Je pense qu'une utilisation beaucoup plus large et, espérons-le, dans le futur, un passage complet à la stimulation sans sonde nécessite des mesures supplémentaires. Tout d'abord, le remboursement de cette nouvelle technique avantageuse est nécessaire... Mais ce dont nous avons le plus besoin c'est le développement d'un système per-

«Le taux de réussite de l'implantation est supérieur à 99%, et les données en 'real-life' ont montré une réduction de 63% des complications majeures par rapport aux stimulateurs cardiaques traditionnels.»

mettant la stimulation non seulement du ventricule, mais aussi de l'oreillette droite», a souligné le Dr Schurmans.

Une autre évolution importante dans le domaine de la stimulation cardiaque est la stimulation du faisceau de His (HBP) et, plus récemment, la stimulation de la zone de la branche gauche du faisceau (LBBP). Il y a un intérêt croissant pour des méthodes de stimulation plus physiologiques, notamment en raison du fait que la stimulation traditionnelle du ventricule droit peut induire une dyssynchronie ventriculaire, entraînant une insuffisance cardiaque et des arythmies, principalement une fibrillation auriculaire.

La stimulation du faisceau de His est le moyen le plus physiologique de stimu-

ler le cœur par une stimulation directe du système de conduction cardiaque intrinsèque, le système His-Purkinje.

Au fil du temps, les avantages de la stimulation du faisceau de His par rapport à la stimulation ventriculaire droite traditionnelle en termes de durée du QRS et d'activation ventriculaire sont de plus en plus reconnus, tandis que sa faisabilité chez les patients avait déjà été démontrée au début des années 2000.

D'un autre côté, la CRT par une stimulation biventriculaire a constitué un développement thérapeutique important pour les patients souffrant de dysfonctionnement ventriculaire gauche et de bloc de branche gauche (LBBB).

Steglatro[®]
(ertugliflozin)

Segluromet[®]
(ertugliflozin and metformin HCl)

Steglujan[®]
(ertugliflozin and sitagliptin)

LU-STE-00005 - Date of last revision : 04/2020

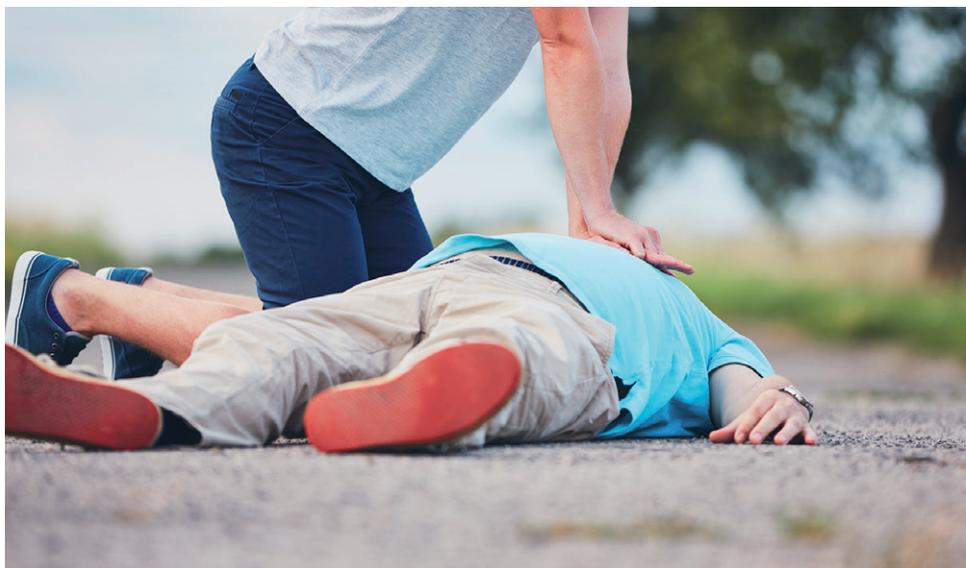
Cependant, cette technique présente certains inconvénients. L'implantation d'une électrode ventriculaire gauche dans le sinus coronaire peut être limitée par l'anatomie veineuse et la proximité du nerf phrénique. Enfin, même après une implantation réussie, une proportion importante de patients ne répond pas à la thérapie (jusqu'à 30%).

La HBP avec correction du LBBB sous-jacent pourrait être une solution. Cette technique présente néanmoins certaines limites, principalement des seuils de stimulation élevés et variables chez certains patients. Chez ceux-ci, la LBBP pourrait être la solution. Dans cette technique, la sonde de stimulation n'est pas implantée directement dans le faisceau de His, mais plus profondément et plus loin dans le septum interventriculaire, dans la zone de la branche gauche du faisceau, avec des seuils de stimulation plus bas et plus stables.

De plus en plus de données, bien qu'elles soient jusqu'à présent sur un nombre inférieur de patients comparativement à celui des essais de CRT par une stimulation biventriculaire, suggèrent que la HBP et certainement la LBBP pourraient constituer une nouvelle approche de la CRT pour corriger le LBBB et améliorer la dyssynchronie du ventricule gauche et la fonction systolique.

En conclusion, le Dr Schurmans a ajouté: «*La HBP et la LBBP vont-elles rendre la CRT obsolète ? Seul le temps (et d'autres données) nous le dira. D'ici là, ces nouvelles techniques, auxquelles je crois fermement, nous offrent pour le moins des options supplémentaires chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui ne sont pas éligibles pour la RCT traditionnelle, ou chez les patients qui n'y répondent pas bien*». ■

D'après une interview du Dr Joris Schurmans (Cardiologie – Electrophysiologie; Hartcentrum Hasselt, Jessa Hospital).



Mort subite cardiaque: de l'autopsie au dépistage génétique

L'analyse génétique s'avère être un outil précieux dans les syndromes arythmiques héréditaires, à condition d'être utilisée à bon escient. Le Dr Ivan Blankoff (CHU de Charleroi et Président de la BeHRA) fait le point sur ce sujet passionnant.

C. V.

Chez les personnes âgées, une mort subite cardiaque est généralement causée par une coronaropathie/cardiomyopathie ischémique. Lorsqu'une mort subite survient chez un patient relativement jeune et préalablement en bonne santé, le médecin peut conclure à une cause probablement arythmique, et il convient, voire il est indispensable, de demander une autopsie. Celle-ci a pour but essentiel d'exclure ou de mettre en évidence une cardiomyopathie d'origine génétique (cardiomyopathie hypertrophique primitive, cardiopathie arythmogène du ventricule droit, cardiomyopathie dilatée...).

Quand l'autopsie ne permet pas de déterminer la cause exacte du décès (cœur structurellement normal), l'analyse génétique peut s'avérer un outil important pour identifier des variants génétiques associés à des syndromes d'arythmies héréditaires

tels que le syndrome du QT long ou le syndrome de Brugada. Dans ces syndromes, les arythmies sont causées par des défauts au niveau des canaux ioniques (*channelopathies*). Dans certains syndromes, dont le syndrome du QT long est le meilleur exemple, l'identification de la mutation responsable peut avoir un impact sur le diagnostic, le pronostic et la prise en charge thérapeutique.

En ce qui concerne les anomalies génétiques associées aux syndromes d'arythmies héréditaires, il y a actuellement des recherches et des publications qui tendent à réduire le nombre de gènes impliqués dans ces pathologies. Ainsi, selon une publication américaine récente, sur les 17 gènes initialement suspectés dans le syndrome du QT long, il en resterait 7 qui ont une forte évidence d'association avec la pathologie. Pour le syndrome de Brugada, sur les 23 gènes initia-

lement incriminés, la publication n'a retenu qu'un seul gène, le SCN5A... La question qui se pose est de savoir qui tester. Le dépistage génétique ne devrait être proposé qu'aux jeunes patients (< 45 ans) qui ont présenté une arythmie ventriculaire maligne, ou en cas de multiples morts subites cardiaques au sein d'une famille.

Lorsqu'un diagnostic clair n'a pas été posé, que l'on ne dispose pas de détails sur l'individu décédé, et qu'il n'y a pas de maladie connue dans sa famille, le dépistage génétique n'est pas recommandé car les tests peuvent mettre en évidence des variants de signification inconnue (Variants of uncertain significance, VUS) susceptibles d'engendrer de l'inquiétude inutile ou d'amener à une fausse ré-assurance. Comme le souligne le Dr Blankoff, «Un phénotype qui n'est pas clair va entraîner un génotype qui ne sera pas clair non plus.»

Si le phénotype du patient décédé est connu, un screening du phénotype de la famille doit être réalisé. Ensuite, un dépistage génétique peut être proposé aux membres de la famille, et s'il y a un variant génétique dans la famille, il doit être recherché chez le patient décédé.

Si le phénotype n'est pas connu, un screening clinique de la famille doit être réalisé et implique au minimum un ECG et une échocardiographie chez les membres de la famille avant

«Le dépistage génétique a un impact important sur tous les membres survivants de la famille et exige une prise en charge multidisciplinaire.»

d'investiguer éventuellement les aspects génétiques.

Le Dr Blankoff souligne le fait que, «le dépistage génétique est le plus intéressant chez les sujets de moins de 45 ans. La mort subite chez quelqu'un de moins de 40 à 45 ans est reconnue comme une indication de classe 2A pour le dépistage génétique. Néanmoins, ce dépistage ne doit pas être effectué dans tous les cas de morts subites inexplicables.»

Il conclut que «Le dépistage génétique a un impact important sur tous

les membres survivants de la famille et exige une prise en charge multidisciplinaire. Si le gène responsable est identifié, des mesures peuvent être prises chez les porteurs, et si aucun gène n'est identifié, on conseille un suivi de la famille tous les 3 à 5 ans, jusqu'à ce qu'ils atteignent 45 ans, et là, si rien n'a été trouvé et qu'il n'y a eu aucun autre événement, on arrête le suivi.» ■

Référence:
D'après une interview du Dr Ivan Blankoff (Cardiologue, chef de l'unité de rythmologie, CHU de Charleroi, et Président de la Belgian Heart Rhythm Association (BeHRA)).

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

Semper LUXEMBOURG **mediQuality** from Medscape

LIPERCOSYL®
atorvastatine / perindopril arginine

TRIPLIXAM®
perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERSYL PLUS®
perindopril arginine / indapamide

COVERSYL®
perindopril arginine

Preterax®
perindopril arginine / indapamide

BIPRESSIL®
bisoprolol fumarate / perindopril arginine

COVERAM®
perindopril arginine / amlodipine

LIPERTANCE®
atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

LFR 20 HT I1 BI GS 01 - Date d'approbation de l'information médicale: 29/10/2019



De nouveaux outils de dépistage et de suivi des troubles du rythme

«La cardiologie devient de plus en plus digitale». Enregistreurs ECG portables et intelligence artificielle vont-ils modifier le dépistage, le diagnostic et le suivi des troubles du rythme. Le point sur ce phénomène avec le Pr Scavée (UCLouvain, Belgique).

C. V.

Nous avons pratiquement tous un smartphone que nous n'utilisons pas exclusivement pour appeler nos connaissances. Non, comme la majorité de nos concitoyens, nous utilisons ce «mini-ordinateur» pour nous connecter à Internet et télécharger de nombreuses applications, notamment dans le domaine de la santé.

A l'heure actuelle, nous pouvons accéder à plus de cent mille applications dédiées à la santé et au bien-être, et à plus de 400 types de systèmes portables (bracelets, smartphones, patches, bandeaux, lunettes, colliers...) qui nous permettent de mesurer un nombre croissant de paramètres: fréquence cardiaque, rythme cardiaque, pression artérielle, glycémie, activité physique, fréquence respiratoire, habitudes de sommeil, saturation en oxygène...

«L'un des meilleurs acteurs est l'Apple watch», dont les modèles les plus récents incluent un ECG. «Vous avez

votre montre au poignet, vous activez une application et en quelques secondes, vous enregistrez votre rythme cardiaque».

Après enregistrement de l'ECG, les patients reçoivent une notification qui indique la nature du rythme: rythme sinusal, fibrillation auriculaire (FA), fréquence cardiaque faible ou élevée ou enregistrement non concluant. L'ECG obtenu à partir de l'Apple watch est semblable à un ECG à une dérivation. Cependant, il est possible d'obtenir un tracé en D2 et D3, en plaçant la montre à gauche, au niveau du bas-ventre et en appuyant respectivement avec l'index droit ou gauche sur la couronne numérique. *«C'est une astuce que vous pouvez apprendre à vos patients».*

Comme alternative, le patient peut utiliser l'AliveCor. De la taille de la paume d'une main, ce petit appareil est leader en matière d'intelligence

artificielle. Il suffit d'appuyer avec les doigts de la main droite et de la main gauche sur les capteurs pour obtenir un tracé à une dérivation. A noter cependant que le tracé est de moindre qualité qu'avec l'Apple watch. Or la qualité du tracé est très importante pour identifier les patients qui ne sont pas en rythme sinusal, et donc pour initier chez eux une prise en charge adéquate.

En outre, le Pr Scavée souligne que, dans le cadre d'un dépistage des patients souffrant de FA, il faut également tenir compte de la prévalence de la maladie qui, si elle est faible, est associée à une augmentation du nombre de faux positifs.

En pratique, il faut préciser aux patients que ces nouvelles technologies peuvent être utiles mais qu'il faut rester prudent car elles ne sont pas toujours validées d'un point de vue clinique. En cas de symptômes associés à des troubles du rythme, le patient devrait toujours contacter son médecin en priorité et s'abstenir de faire un autodiagnostic susceptible d'engendrer de l'anxiété.

Le Pr Scavée conclut que l'intégration des nouveaux outils connectés est inévitable dans la prise en charge des arythmies. Il est clair que ces outils offrent des bénéfices en termes de prévention de l'AVC, de personnalisation du traitement de la FA, et d'optimisation de la relation patient-médecin.

La pandémie COVID-19 est un élément qui va probablement favoriser l'adoption des technologies digitales. Cependant, nous avons besoin de plus de données sur les résultats quant à la qualité de vie, la sévérité des symptômes, la satisfaction des patients... ■

Référence:
D'après une présentation du Pr. C. Scavée (Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles) dans le cadre du congrès BHRM 2020.

DAFALGAN® INSTANT JUNIOR 250MG	20 sachets	0779916	4,92 €
DAFALGAN PÉDIATRIQUE 30MG/ML	Flacon de 90 ml	0298203	3,17 €
DAFALGAN PÉDIATRIQUE 30MG/ML	Flacon de 150 ml	0854201	5,28 €



- Pipette graduée en fonction du poids (kg)
- Goût caramel-vanille
- À partir de 4 kg

DAFALGAN PÉDIATRIQUE ET DAFALGAN® INSTANT JUNIOR

VOTRE RÉFLEXE CONTRE LA DOULEUR ET LA FIÈVRE POUR VOS PETITS PATIENTS*

- Granulés en sachet à prendre sans eau
- Goût vanille-fraise
- À partir de 14 kg

*Source: RCP DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable et RCP DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets. Chaque sachet contient 250 mg de paracétamol. Excipients à effet notoire : Sodium moins de 1 mmol sodium (23 mg)/sachet. Sorbitol (E420) 601 mg/sachet. Saccharose 0,1 mg/sachet. DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable contient 30 mg de paracétamol par millilitre. Excipients à effet notoire : par 100 ml : 14,3 mg de sodium, 104 mg de potassium et 33 g de saccharose (en forme de sucre liquide). **FORME PHARMACEUTIQUE** DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets : Granulés en sachets. Granulés blancs ou proches du blanc. DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable : solution limpide, de couleur jaune brun, légèrement visqueuse, à saveur et à odeur de caramel-vanille. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** DAFALGAN INSTANT JUNIOR est utilisé pour le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre. DAFALGAN PEDIATRIQUE est indiqué chez les patients pour le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets Posologie Ce médicament EST RÉSERVÉ À L'ENFANT ET À L'ADOLESCENT pesant entre 14 et 50 kg (de 2 à 12 ans environ). Chez l'enfant, la posologie définie en fonction du poids de l'enfant doit être respectée et une forme pharmaceutique appropriée doit être sélectionnée en conséquence. Les tranches d'âges associées aux poids sont indiquées à titre informatif uniquement. La dose quotidienne maximale de paracétamol est de 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 administrations, c'est-à-dire 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. Poids (âge) : de 14 à < 21 kg (2 à < 6 ans), Dose unique : 250 mg de paracétamol (1 sachet), Intervalle entre les doses : 6 heures, Dose quotidienne maximale : 1000 mg de paracétamol (4 sachets) ; Poids (âge) : de 21 à < 27 kg (6 à < 8 ans), Dose unique : 250 mg de paracétamol (1 sachet), Intervalle entre les doses : 4 heures, Dose quotidienne maximale : 1500 mg de paracétamol (6 sachets) ; Poids (âge) : de 27 à < 41 kg (8 à < 10 ans), Dose unique : 500 mg de paracétamol (2 sachets), Intervalle entre les doses : 6 heures, Dose quotidienne maximale : 2000 mg de paracétamol (8 sachets) ; Poids (âge) : de 41 à < 50 kg (10 à < 12 ans), Dose unique : 500 mg de paracétamol (2 sachets), Intervalle entre les doses : 4 heures, Dose quotidienne maximale : 3000 mg de paracétamol (12 sachets). Chez l'enfant, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour. **Mode d'administration** Voie orale uniquement. Les granulés doivent être pris directement dans la bouche, sur la langue, et doivent être avalés sans eau DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable Posologie Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. Pour éviter tout risque de surdosage, il y a lieu de vérifier que les traitements concomitants (incluant les médicaments en vente libre et délivrés sous prescription) ne contiennent pas de paracétamol. Population pédiatrique Enfants jusqu'à 50 kg : **Chez les enfants, le dosage doit être déterminé en fonction du poids de l'enfant.** La posologie recommandée chez l'enfant est de 15 mg/kg, toutes les 6 heures. En cas de jaunisse, cette posologie doit être réduite de moitié. Ne pas dépasser la dose journalière maximale de 60 mg/kg/24 heures. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. **Toujours respecter un intervalle minimum de 4 heures entre deux prises.** Ne pas administrer au-delà de 2 à 3 jours sans avis médical. Afin de déterminer la quantité de DAFALGAN PEDIATRIQUE à administrer, **utiliser uniquement le système doseur fourni.** Le système doseur est gradué en kg. Remplir le système doseur en fonction du poids de l'enfant et ajuster le niveau de liquide à la graduation. Enfants de 4 à 16 kg : remplir le système doseur jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant ou jusqu'à celle s'en approchant le plus. Enfants de 16 à 32 kg : remplir une première fois le système doseur jusqu'à la dernière graduation maximum, ensuite compléter en remplissant le système doseur une deuxième fois jusqu'à obtenir le poids de l'enfant. Ce système doseur n'est à utiliser que pour DAFALGAN PEDIATRIQUE. La sécurité et l'efficacité de DAFALGAN PEDIATRIQUE chez les enfants de moins de 4 kg n'ont pas été établies. **Adultes et enfants à partir de 50 kg :** La dose recommandée est de 3 g de paracétamol par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à maximum 4 g de paracétamol par jour en cas de douleurs intenses. **L'administration de 4 g de paracétamol par jour doit être limitée à 4 semaines.** Pour un traitement de plus longue durée, la posologie journalière sera limitée à 3 g par jour. Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. **Toujours respecter un intervalle minimum de 4 heures entre deux prises.** Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle minimum entre deux prises sera modifié selon le schéma suivant : Clairance de la créatinine $cl \geq 50$ ml/min : Intervalle 4 heures ; Clairance de la créatinine $10 < cl < 50$ ml/min : Intervalle 6 heures ; Clairance de la créatinine $cl < 10$ ml/min : Intervalle 8 heures. Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour. Insuffisance hépatique : Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose quotidienne ne peut être supérieure à 60 mg/kg/jour (ne pas dépasser 2 g/jour) dans les situations suivantes : Adulte pesant moins de 50 kg, Maladie hépatique chronique ou maladie hépatique active compensée, particulièrement ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique), Alcoolisme chronique, Malnutrition chronique (faible réserve de glutathion hépatique), Déshydratation. Alcoolisme chronique : Une consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. Ne pas dépasser 2 g de paracétamol par jour. Population gériatrique : Un ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés. Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et/ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés. **Mode d'administration** Solution buvable : Aromatisé au goût caramel-vanille, il peut se prendre tel quel ou mélangé aux boissons ou aliments, même chauds. **CONTRE-INDICATIONS** DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatocellulaire sévère ou maladie hépatique active décompensée. DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable : Hypersensibilité au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, < 1/100), rare ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), très rare ($\geq 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg granulés en sachets Troubles des systèmes sanguin et lymphatique Rares : anémie, anémie non hémolytique ; insuffisance médullaire, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie. **Investigations** Fréquence indéterminée : INR augmenté ou diminué Troubles vasculaires Rare : œdème. Fréquence indéterminée : hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie) Troubles gastro-intestinaux Rares : pancréatite aiguë ou chronique. Hémorragie, douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, jaunisse. Troubles cutanés ou des tissus sous-cutanés Rares : prurit, éruption cutanée, suées, purpura, angio-œdème, urticaire. De très rares cas de réactions cutanées ont été rapportés. Troubles du système immunitaire Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, œdème de Quincke, réaction d'hypersensibilité Troubles hépatobiliaires Fréquence indéterminée : enzyme hépatique augmentée Troubles rénaux et urinaires Rares : néphropathies et troubles tubulaires. Le paracétamol est largement utilisé et les signalements de réactions indésirables sont rares et généralement associés à un surdosage. Les effets néphrotoxiques sont peu fréquents et aucun effet de ce type n'a été signalé en association avec les doses thérapeutiques, sauf après une administration prolongée. DAFALGAN Pédiatrique 30 mg/ml solution buvable Troubles hématologiques et du système lymphatique Très rare : Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopenie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose ; Fréquence indéterminée : Anémie. Troubles du système immunitaire Rare : Hypersensibilité ; Fréquence indéterminée : Choc anaphylactique. Troubles du système nerveux Rare : Mal de tête. **Affections vasculaires** Fréquence indéterminée : Hypotension. Troubles gastro-intestinaux Rare : Douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation. Troubles hépatobiliaires Rare : Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère ; Très rare : Hépatotoxicité ; Fréquence indéterminée : Hépatite, enzyme hépatique augmentée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Rare : Prurit, éruptions, hyperhidrose, angio-œdème, urticaire, érythème ; Très rare : De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. Exanthème pustuleux aigu généralisé, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson. **Affections du rein et des voies urinaires** Très rare : Pyurie stérile (urine trouble) ; Fréquence indéterminée : Néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Rare : Étourdissements, malaise. Lésions, intoxications et complications procédurales Rare : Surdosage et intoxication. **Investigations** Fréquence indéterminée : INR augmenté, INR diminué. **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 Luxembourg : 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 Email : pharmacovigilance@ms.etat.lu, <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** UPSA 3 rue Joseph Monier 92500 Rueil-Malmaison France. Représentant local : UPSA Belgium SA/NV Boulevard Louis Schmittaan 87 1040 Etterbeek Belgique **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** DAFALGAN INSTANT JUNIOR 250 mg: BE460266 DAFALGAN PEDIATRIQUE 30 mg/ml solution buvable: BE123776 **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 10/2020 **MODE DE DÉLIVRANCE** Délivrance libre. UPSA. BE20H056-0922 Nov 20



Vaccins COVID-19: ce qu'il faut savoir

Faut-il le rappeler? L'Agence européenne des médicaments (EMA) travaille en étroite collaboration avec les développeurs de vaccins COVID-19 potentiels, mobilisant ses propres ressources et celles des autorités réglementaires nationales et internationales, afin de garantir que des vaccins sûrs et efficaces parviennent aux patients dès que possible. Pour l'heure, la priorité est l'information, et celle des patients est du ressort des médecins et pharmaciens. Le but de cette synthèse est de vous y aider.

Des vaccins sûrs et efficaces contre COVID-19 sont nécessaires pour protéger les individus contre la maladie, en particulier les professionnels de la santé et les populations vulnérables, comme les sujets âgés ou souffrant de pathologies chroniques.

Existe-t-il déjà des vaccins contre des coronavirus?

Aucun vaccin n'a encore été approuvé dans l'UE pour prévenir ou traiter les infections à coronavirus humain, y compris celles qui provoquent les rhumes courants ou des affections plus graves. En raison de l'urgence de la pandémie, des efforts sont en cours pour développer et étudier les vaccins

COVID-19 afin de les rendre disponibles le plus rapidement possible.

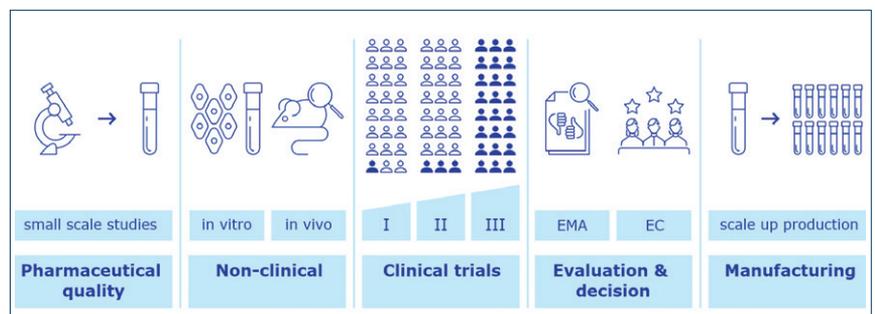
Le SRAS-CoV-2 étant un nouveau virus qui n'avait jamais été observé auparavant, le développement d'un vaccin pour protéger contre le COVID-19 n'a pu commencer qu'une fois le virus apparu et sa constitution

génétique analysée.

On ne sait pas actuellement quel niveau de protection peut être atteint avec les vaccins en cours de développement. Ce que l'on sait, c'est que des vaccins raisonnablement efficaces, ainsi que d'autres mesures de santé publique et thérapeutiques, seront un élément clé pour surmonter la crise sanitaire.

Quels sont les processus et méthodes utilisés pour développer et approuver les vaccins COVID-19 ?

Les vaccins COVID-19 sont développés selon les mêmes exigences lé-



IMPORTANT

Les mêmes normes que pour tout médicament

Avant d'être approuvés, tous les vaccins dans l'UE sont évalués selon les mêmes normes élevées que tout autre médicament. La différence pour les vaccins COVID-19 est la vitesse de développement et d'approbation potentielle, qui est beaucoup plus rapide en raison de l'urgence de santé publique.

L'EMA a mis en place un groupe d'experts spécialisé et des procédures d'examen rapide pour évaluer les demandes de haute qualité des entreprises dans les délais les plus courts possibles, tout en garantissant des avis scientifiques solides.

La Commission européenne fera usage de toutes les flexibilités existantes pour accélérer l'approbation de tout vaccin potentiel destiné à être utilisé dans l'ensemble de l'UE, et ce uniquement moyennant des preuves scientifiques solides permettant d'établir que les avantages des vaccins sont supérieurs aux risques éventuels.

laboratoire, y compris sur des animaux, après quoi les vaccins sont testés sur des volontaires humains.

Quand les vaccins seront-ils approuvés ?

Le développement des vaccins progresse et l'agence européenne devrait recevoir des données cliniques sur les vaccins les plus avancés en cours de développement vers la fin de 2020. Les régulateurs procéderont alors à une évaluation scientifique de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité du

vaccin, avant de conclure à l'existence de preuves scientifiques solides pouvant appuyer le processus d'approbation.

Si les preuves scientifiques confirment une évaluation positive des avantages et des risques pour l'un des vaccins, la Commission européenne accordera une autorisation de mise sur le marché valable dans toute l'UE dans les délais les plus brefs. Pour l'évaluation d'autres vaccins actuellement à des stades de développement plus précoces, cette évaluation devrait avoir lieu tout au long de 2021 et au-delà.

gales de qualité, de sécurité et d'efficacité pharmaceutiques que les autres médicaments. Comme tous les médicaments, les effets des vaccins COVID-19 sont d'abord testés en la-

IMPORTANT

Les mêmes exigences de sécurité que pour tout autre vaccin

Les exigences de sécurité des vaccins COVID-19 sont les mêmes que pour tout autre vaccin dans l'UE et ne seront nullement diminuées dans le contexte de la pandémie.

Les données soumises dans une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin COVID-19 doivent comprendre les informations suivantes:

- le groupe de personnes auquel le vaccin sera administré;
- sa qualité pharmaceutique, y compris des informations sur l'identité et la pureté des composants du vaccin ainsi que sur son contenu et son activité biologique;
- chaque étape de la fabrication et les contrôles utilisés pour garantir la qualité de chaque lot;
- la conformité aux exigences internationales en matière de bonnes pratiques de laboratoire, de bonnes pratiques cliniques et de bonnes pratiques de fabrication;
- les types de réponses immunitaires induites par le vaccin;
- les effets observés dans les groupes de personnes à qui le vaccin sera administré;

- les effets secondaires du vaccin observés chez les personnes vaccinées, y compris s'il existe des données sur des populations particulières telles que les personnes âgées ou les femmes enceintes;
- les informations destinées à être recueillies dans le cadre d'études de suivi après l'enregistrement (par exemple les données sur la sécurité à long terme ou l'immunité à long terme);
- les informations de prescription à fournir aux patients et aux professionnels de la santé, qui sont rédigées par le développeur et examinées et approuvées par les comités scientifiques de l'EMA;
- la manière dont les risques seront gérés et surveillés une fois le vaccin autorisé.

Le plan de gestion des risques (RMP, Risk Management Plan) reprend les informations sur tout problème de sécurité éventuel (connu ou potentiel) lié au vaccin, la manière dont les risques seront gérés et surveillés une fois le vaccin autorisé et les informations que l'on entend recueillir à partir des études de suivi.

Le RMP est évalué par le comité d'évaluation des risques de la pharmacovigilance de l'EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC).

La plupart des vaccins COVID-19 dans l'UE seront évalués par l'EMA via la procédure centralisée (qui est obligatoire pour tout vaccin utilisant la biotechnologie). Les évaluations de l'EMA sont effectuées par les comités scientifiques d'experts en médecine humaine (CHMP et PRAC). L'EMA a mis en place le groupe de travail multidisciplinaire COVID-19 (ETF), qui réunit des experts clés du réseau européen de réglementation des médicaments afin de garantir une réponse rapide et coordonnée à la pandémie.

Quel type et quelle quantité de données sont nécessaires pour l'approbation d'un vaccin sûr et efficace ?

Les développeurs de vaccins COVID-19 doivent soumettre des données spécifiques sur leur vaccin. L'EMA procède ensuite à une évaluation approfondie de ces données afin de parvenir à un avis scientifique sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité du vaccin.

Les données doivent montrer l'efficacité du vaccin à protéger contre le COVID-19 en milieu clinique et son innocuité. Les critères d'évaluation incluent le taux de prévention des maladies symptomatiques, critère d'évaluation essentiel, faute de données permettant notamment de corréler des indicateurs biologiques, tels que les taux d'anticorps, avec le taux de protection.

Combien de temps durera l'immunité conférée par le vaccin ?

Actuellement, en raison de la nouveauté du virus, on ne sait pas suffisamment combien de temps l'immunité conférée par les vaccins durera après la vaccination, ni s'il sera nécessaire de procéder à des rappels périodiques.

Les données issues des études d'immunogénicité et d'efficacité à long terme éclaireront les futures stratégies de vaccination.

EN RÉSUMÉ

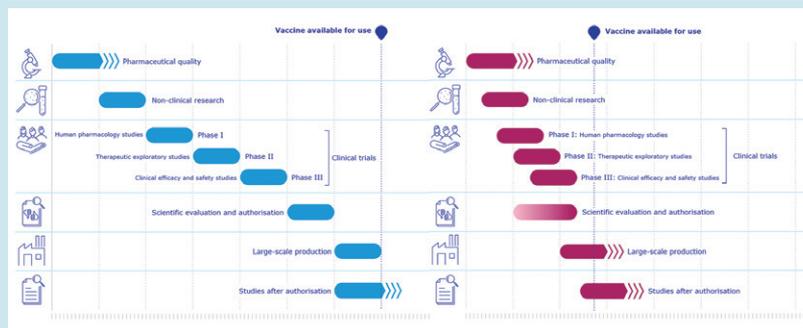
Vaccin standard



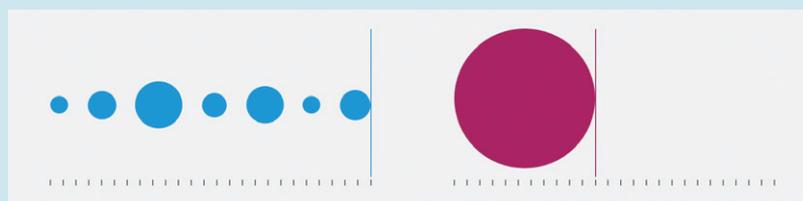
Vaccin Covid-19



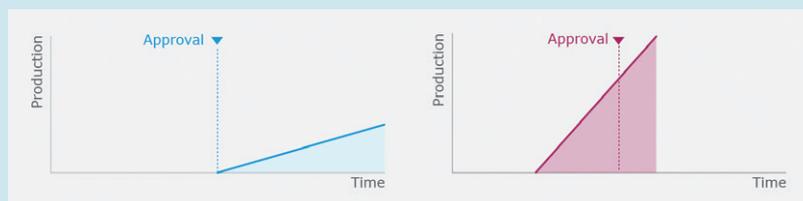
Les mêmes normes de sécurité, de qualité et d'efficacité.



Les mêmes étapes de développement, mais plus rapidement.



Des ressources importantes, mobilisées simultanément.



Une augmentation importante des capacités de production.

Les vaccins protégeront-ils les personnes vaccinées en cas de mutation du virus ?

En règle générale, les virus connaissent des mutations. Cela se produit à des rythmes différents selon les virus, et les mutations n'affectent pas nécessairement l'efficacité du vaccin contre le virus.

Certains vaccins contre les maladies virales restent efficaces de nombreuses années après leur mise au

point et offrent une protection durable, comme les vaccins contre la rougeole ou la rubéole. Pour d'autres, notamment la grippe saisonnière, la composition du vaccin doit être mise à jour annuellement.

La communauté scientifique et les autorités de réglementation surveilleront si le coronavirus SARS-CoV-2 mute au fil du temps et, dans l'affirmative, si les vaccins peuvent protéger les personnes contre l'infection par de nouvelles variantes. ■

Le «Lutzemburger brandt» de 1554

Un grand nombre de villes ont connu des incendies qui les ont mises en ruine: Brème 1041, Munich 1327, Berlin 1378 et 1380. Des villes enclavées, à l'étroit dans la carcasse de murailles de défense, l'omniprésence du bois de chauffage et de construction, des murs en argile sur fond de claie souvent mal entretenus et hautement inflammables, des toitures en paille, une architecture en saillie, l'absence de pompes incendiaires, de réservoirs d'eau - autant de facteurs favorisant l'expansion rapide du feu dans les villes du moyen âge et du début des temps modernes.

Dr Henri Kugener

Un premier incendie ravagea la ville de Luxembourg en juin 1509:

„1509: Durch ein Brandunglück wurden die St. Michelskirche und 180 umliegende Häuser der Stadt eingeäschert“ (Friedrich Wilhelm Engelhardt, Geschichte der Stadt und Festung Luxemburg, Luxemburg 1850 p.71) – un incendie survenant fin juin et que Jean Bertholet nomma “fortuit” (Histoire ecclésiastique et civile, Luxembourg 1743 p.15) – donc „zufällig”, sans cause évidente.

En 1554 - à nouveau au mois de juin - la ville de Luxembourg fut ravagée par un deuxième incendie, ayant pris son départ cette fois-ci avec l'explosion d'un dépôt de poudre touché par la foudre d'un orage estival...

«En 1554 un événement plus désastreux encore lui survint par l'explosion d'une grande quantité de poudre déposée dans le couvent des Récollets, et qui renversa, brûla, anéantit toute la partie supérieure de la ville» (L'Évêque de la Basse-Mou-

turie, Itinéraire du Luxembourg germanique, Luxembourg 1844).

«Le 11 juin 1554 une partie importante de la ville haute, y compris le Couvent des Cordeliers, fut détruite par un violent incendie, dont les flammes se propageaient d'autant plus rapidement que la plupart des toitures couvertes de chaume ou de bardeaux brûlaient à feu vif. L'incendie qui s'était déclenché dans le domaine des Franciscains y fut activé par une explosion subite des poudres,



que les autorités de la forteresse avaient déposées en barils dans les combles du couvent» (Fanny et Henri Beck, Les Cordeliers et leur église, dans: Onstad N°63, 2000 p.8).

Un incendie centre-ville était d'autant plus difficile à éteindre, qu'aucune eau courante n'était accessible à Luxembourg: l'eau potable venait des sources au pied des falaises, et devait être amenée seau après seau; l'eau de pluie retenue dans des citernes servait à toutes les autres fins - nettoyage, arrosage, vaisselle, toilettes etc. Or à la fin de l'été ces citernes étaient sans aucun doute plus ou moins taries.

Pourquoi tous ces barils de poudre sur le comble d'une église ? Souvenons-nous qu'on se trouvait en pleine crise internationale: la forteresse de Luxembourg changea trois fois de propriétaire et de garnison endéans 2 ans (30 août, 9 septembre 1542, 19 septembre 1543, août 1544), un siège en novembre 1543, un autre en mai 1544 – autant de moments angoissants pour les habitants de la ville.

A Bruges une tour fut construite en 1401 pour stocker ses réserves de poudre, à Prague s'est conservée une

«Un incendie centre-ville était d'autant plus difficile à éteindre, qu'aucune eau courante n'était accessible à Luxembourg.»

tour du 15^{ème} siècle, une ville comme Brème fit construire trois de ces tours de 1512 à 34, à Ybbs, sur le Danube on vous montre une tour poudrière construite en 1523. Pourquoi toutes ces dépenses si le comble d'une église du 13^{ème} siècle pouvait être employé au même but ?

Reconstruction rapide de l'église et du couvent des Franciscains grâce aux moyens de l'ordre ainsi que des dons de la famille Brenner-Houssmann; réaménagement de la ville avec une grande place publique – l'actuelle place d'Armes, réalisée d'après les plans d'un spécialiste originaire d'Utrecht, l'architecte et ingénieur aux service des armées Sébastien van Noyen (1493-1557). Son plan fut approuvé par le roi d'Espagne Philippe II en 1561.

D'autres constructions datent de cette époque particulièrement innovatrice: la résidence privée, que le gouverneur Pierre Ernst von Mansfeld (1517-1604) fit ériger au faubourg de Clausen à

partir de 1563, le Palais du gouverneur qu'il fit construire vers 1565 dans la ville haute (l'actuel Ministère des Affaires Etrangères), reconstruction de la Mairie vers 1572, „als die Lache notturft entlich erforderte dasselbige wiederum in uffrichtigen bauwe zu bringen» (Luxemburger Wort, 28 septembre 1943; Ons Jongen, 1^{er} juin 1948), la maison de Raville, construite vers 1575 face à la Mairie.

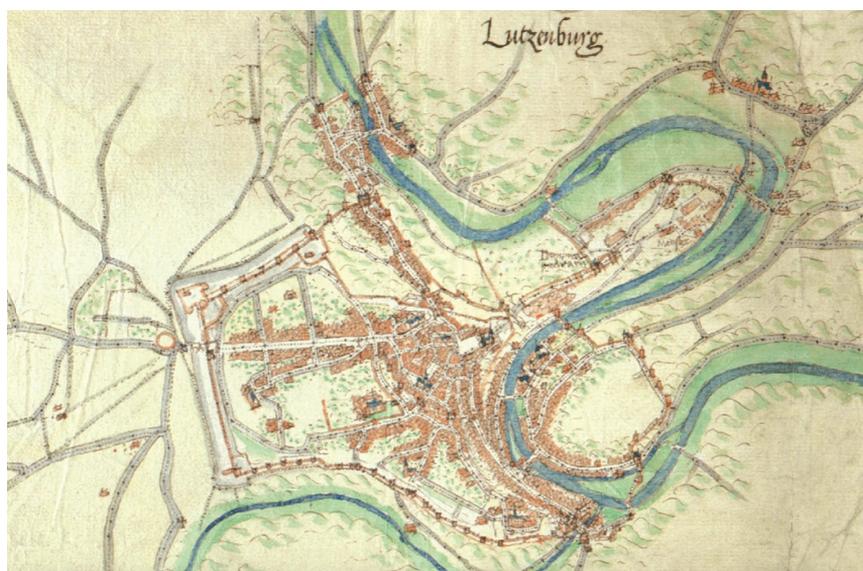
Les traitements en usage

Charles II de Navarre mourut des suites d'une grande brûlure en 1387 – une couverture imbibée d'eau de vie prescrite par ses médecins ayant pris feu ! Le roi ne survécut que trois jours à ses blessures. Les médecins de l'époque ont sans doute revu la littérature en toute hâte pour y dénicher des traitements, les mesures recommandées allant des techniques magiques des coupeurs ou barreurs de feu aux traitements rationnels. Bref, le 14^{ème} siècle aurait pu finir sur une prise de conscience des médecins en matière de traitement des grands brûlés.

Faisons un pas en avant de 180 ans : deux moines du couvent des Franciscains morts sur le coup à Luxembourg en 1554 - par la violence de l'explosion et les murailles qui s'écroulaient.

„Erstaunlicherweise kamen nur zwei Menschen ums Leben. Zwei Knodler, die zurzeit anscheinend allein im Kloster waren“ (Arthur Fontaine, Über den Tag hinaus, Historische Notizen von der unteren Saar, BOD 2016).

Le nombre des brûlés parmi les habitants de la ville n'est pas relaté. Quelle était l'approche du mal du côté laïque, quelle était l'approche des médecins ? „Von den Verbrennungen (...) im ersten Augenblicke des Zufalles die



Plan DEVENTER dressé vers 1560. Le couvent des Franciscains est reconstruit, les alentours immédiats par contre sont étrangement vides.

Empfindlichkeit des Theiles zu mindern (..) ist nicht zu leugnen, daß (..) die meisten empirischen Mittel, z.B. Umschläge von rohem Sauerkraut, rohem Fleisch, frischgeschnittene Schichten von Kartoffeln, Tinte u.s.f. gleichfalls erfüllen” (Medizinisch-chirurgische Zeitung Nr.64, Innsbruck 9 août 1821 p.188).

Des approches thérapeutiques ancestrales: la viande crue, la choucroute et l’encre comme antalgiques de premier secours ! La médecine populaire a des traits de pharmacie des ordures: huile de lys, encre, beurre, choucroute, miel, bouse de vache et de mouton frais, jaune d’œuf mélangé à l’huile de lin, la terre humide, le jus de joubarbe, de plantain lancéolé, un mélange d’oignon et de miel, le savon râclé, le sel de cuisine, l’écorce de tilleul. On appuyait bien fort sur la brûlure fraîche pour empêcher la formation de cloches (Victor Fossel, Volksmedizin und medicinischer Aberglaube, Graz 1886 p.156) et j’en passe.

CPA: La décompteuse. On qualifie ces pratiquants de faiseurs de secrets, panseurs de secrets ou encore leveurs de maux - certains ne guérissant qu’un type de maladie. C’est notamment le cas des passeurs, coupeurs ou encore barreaux de feu dont l’action se limite aux brûlures.

Quel traitement les médecins proposaient-ils en cas de brûlure ? Le papyrus EBERS avait conseillé en 1550 av. Chr., en plus de l’emploi de miel, de plantes, de copeaux de cuivre, d’animaux comme de la grenouille chaude enduite d’huile et de diverses huiles animales, la bouse de vache bouillie et la boue noire du Nil ! HIPPOCRATE (460-375 av. Chr.) décrira avec soin la fabrication de compositions végétales et animales incluant le vin. PLINE l’Ancien (23-79 apr. Chr.) proposera des produits animaux comme la cendre de tête de chien, de loir [Siebenschläfer] ou la fiente de pigeon et des végétaux comme le millepertuis [lat. hypericum

«La médecine populaire a des traits de pharmacie des ordures: huile de lys, encre, beurre, choucroute, miel, bouse de vache et de mouton frais...»

perforatum; allem. Johanniskraut]. GALIEN au 1^{er} siècle de notre ère utilisera un extrait du lierre terrestre (lat. glechoma hederacea; allem. Gundermann) plus connu sous le nom d’Herbe de Saint Jean.

L’encyclopédiste Aulus Cornelius CELSE (25 av.-50 apr. Chr.) se fait le témoin des premières approches chirurgicales des brûlures quand il décrit l’enlèvement des croutes.

Mille ans plus tard, on en était toujours aux plantes – Ambroise PARÉ (1509-1590) traitait les brûlures par le jus d’oignon, une recette qu’il avait repris de Jean FERNEL (1497-1558), un médecin parisien renommé, qui avait préconisé la craie, les métaux et... l’oignon (Medicine Key, Histoire du traitement des brûlures).

Taddeo ALDEROTTO detto Fiorentino (1223-1303), professeur de médecine à Bologne, de se faire l’écho des médecins arabes comme RHAZES (850-923) qui avait préconisé l’emploi d’eau de rose refroidie à la neige et AVICENNE (980-1037) qui avait refroidi lui aussi les brûlures fraîches, une mesure de premier secours que déjà GALIEN (129-199) avait connu du temps des Romains...

A noter que le refroidissement des brûlures était une mesure controversée et que de grands chirurgiens comme Ambroise PARÉ (1510-1590) et FABRY (1560-1634) de Hilden favoriseront l’application de chaleur et le rapprochement du malade d’un feu ouvert – une approche tout à fait moderne.

Nous sommes en droit d’admettre que tout chirurgien confronté avec un malade brûlé commençait son traitement en nettoyant la plaie – avec de l’eau,

du vin, des suc de plante, sans que les récits de l’époque le mentionnent *expressis verbis*.

Des solutions de pavot, de crocus ou de mandragore étaient sans aucun doute administrées au malade pour calmer ses douleurs.

Hans von GERSDORFF (~1490-1598), dans son *Feldtbuch der Wundtartzney* paru à Strasbourg en 1517 décrit la *Heylung des kalten brands* (Tractat II, page LXVI, chapitre XXIII) ainsi que le *heißen brant* dû au feu de saint Antoine, mais oublie de se prononcer sur les brûlures par le feu banal – „Die Behandlung von Verbrennungen (..) wurde von Brunschwig und Gersdorff nicht erwähnt” (Urs A.F. Heim, Große Wundartzney des Paracelsus und die Chirurgie seiner Zeit, Nova acta paracelsica Nr.20, 2006 p.50).

Le médecin suisse PARACELSE (1493-1541), l’enfant terrible de la médecine du 16^{ème} siècle, développa un onguent sympathétique (Waffensalbe) à base de graisse de truie et d’ours brun chauffée dans le vin rouge et mêlée au cerveau d’un pendu, ce mix pouvant être amélioré par l’ajout de cerveau de sanglier, de bois de santal et de poudre de momie (Peters W.J., Biological dressings in burns: Annals of Plastic Surgery Février 1980 Nr.4: 133-137).

Il ne lésinait pas sur les moyens et les sommes dépensées, le moins qu’on puisse dire ! Au sujet de sa poudre sympathétique ne manquez pas de savourer l’article de Nathalia Bachour, en particulier la composition haute de couleur du baume planétaire à la page 115 !

Voici le traitement local plutôt anodin des brûlures par feu de bois proposé

par PARACELSE pour le traitement de brûlures, telles qu'on les observera sans doute dans la ville de Luxembourg en feu (Chapitre VI):

«Comment il faut guérir ceux qui ont esté brullez par feu de bois. (..) La guérison donc de la bruslure qui aura esté faite par la flamme de bois allumé sera telle. Premièrement tu retireras toute la chaleur en ceste façon.

Rp.: beurre frais, tant que tu voudras et que tu verras estre assez: lequel tu feras fondre, et estant fondu le verseras chaudement dedans l'eau froide, et l'y laveras tant qu'il devienne blanc comme la neige en changeant l'eau souvent: quoy fait ayant versée l'eau il faut garder le beurre pour en user en forme d'onguent: il est propre contre toute bruslure simple, soit de bois de laict, d'huyle, de beurre ou de résine. Il en faut oindre le lieu malade deux, trois ou quatre fois le jour, ou plus souvent, et donner ordre que la bruslure soit toujours grasse, et ne la feras jamais seicher qu'elle ne soit guérie entièrement. Il n'y a si grande chaleur, que tu n'attires facilement dehors avec c'est onguent voire encores que la bruslure fust si grande qu'elle vint iusques à faire ulcères, ce remède néanmoins sera suffisant, pourveu qu'on y adiouste l'emplastre contre les pointures: et n'est pas besoin de c[h]ercher nouveaux remèdes, d'autant que cestuy est trescertain et et en seras content. Toutefois, tu te souviendras que les bruslures qui sont faites par choses grasses, comme sont l'huyle et le beurre, désirent (plus que les autres bruslures) l'usage de l'emplastre contre les pointures».

Un traitement donc essentiellement au beurre lavé, l'avantage du beurre blanc étant l'absence de tout reste de lait d'où sa meilleure conservation et le risque de devenir rance diminué. Du point de vue médical par contre beurre jaune et blanc étaient en fait parfaitement équivalents...

Une idée révolutionna le traitement des brûlures au 16^{ème} siècle, émanant de ce même PARACELSE: la notion de la brûlure comme maladie de l'organisme tout entier. La chaleur dégagée de nuire à l'organisme tout entier – la chaleur mettant tout le sang en ébullition, le sang séchant provoquant une sensation de soif. Au chapitre des brûlures au fer incandescent (Chapitre VII) Paracelse se contenta d'un traitement local:

«La forme donc de ce remède refroidissant sera telle.

Rp.: sperme ou semence de grenouille, suc de ioubarbe, suc d'escrevisses d'eau douce, autant de l'un que de l'autre, Mirrhe, Vitriol, de chacun un peu, il faut tout mesler ensemble et le mettre sur la partie malade, le remuant et changeant souvent selon qu'il s'eschauffe» (Chapitre IX).

Des animaux vivant dans l'eau, des liquides et plantes rafraichissants. D'autres médicaments refroidissants

sont relatés dans le chapitre sur l'impression du feu laissée par le boulet d'arquebuse (Chapitre X):

«Tels remèdes seront le vinaigre rosat, les suc de morelle, blanc d'eau, ioubarbe & autres semblables: le suc d'escrevisses d'eau douce, & l'eau ou le suc de sperme de grenouilles, desquels il faut faire iniection dedans la playe avec une Syringue en continuant, jusques à ce que la chaleur soit abaissée (..) Or combien qu'il y ait par tout grande quantité de médicamens réfrigérans, comme pourront estre entre autre les Limaces, Grenouilles, Escrevisses d'eau douce, les Vers de terre, le suc de ioubarbe, sperme de grenouilles & autres semblables, (..) l'ancre de laquelle les corroyeurs teignent leurs cuirs n'est aussi à mépriser».

Des substances très diverses, comme les limaces et l'encre témoignant des voyages innombrables et des contacts avec les gens de la route caractéris-



Atozet®
(ezetimibe/atorvastatine, MSD)

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



tiques pour la vie de PARACELSE. Mais emploi également d'un instrument: la seringue...

En plus de l'oignon, Ambroise PARÉ connut toute une série de préparations plus ou moins style grand-mère

- un mélange à base de plantes: «prenez huile de noix, feuilles de sureau ou d'hiebles [lat. *sambucus ebulus*; frç. faux sureau; allem. Zwerg-Holunder], cuite en ladite huile, & soient pilées, y adioustant un peu de sel, & appliquées comme dessus»,
- un autre mélange de plantes: «prenez feuilles de jarus [lat. *arum maculatum*, frç. pied de veau; allem. Aronstab], autrement vit de chien, feuilles de saulge, pilées avec un peu de sel»,
- une poudre minérale: «prenez chaux esteinte, & lavée par six fois pulvérisée, & incorporée avec onguent rosat»,
- un baume animal: «prenez colle de Menuisier [colles d'origine animale, obtenues par cuisson de matières riches en collagène: colle de peau de lapin, colle d'os, colle de nerf, colle de tendon, colle de poisson. Elles ont la particularité d'être réversibles], fondue en eau chaude, en double vaisseau, & en appliquez avec une plume sur sa partie bruslée»,
- un autre mélange: «prenez huile d'œufs battus en un mortier de plomb: aussi chaux vieu lavée par neuf fois»,
- «lorsqu'il y a grande douleur, comme

advient toujours à telles ulcères, on doit mettre dessus de la toile de cresse afin que, lorsqu'on les essuye, on ne les touche à nud» – une recette que PARÉ avait repris des «Dames de l'Hostel-Dieu de Paris».

Le chirurgien anglais William CLOWES (1544-1604), dans son livre *A proved practice for all young chirurgians. Concerning burnings with gun-powder and wounds made with gun-shot, sword, halbard, pike, lance or such other* paru en 1591, ne parlera que des brûlures par les armes à feu. Le livre des brûlures tout court *De combustionibus* de Guillaume FABRY (1560-1624) de Hilden ne paraîtra qu'en 1607, trop tard pour prendre une influence sur le traitement des victimes de l'incendie de 1554.

La gent médicale

Mais qui, médecin ou chirurgien, pouvait pratiquer tel traitement à Luxembourg. Il est bien possible voire probable que la ville n'hébergeait pas un seul de ces braves gens et que tout juste un étuviste du Grund était capable de dispenser des soins médicaux en 1554: en 1541 Heinrich «bader» est cité comme habitant de la «pletes gas» (Arch.Etat A-XIII, liasse 2), la rue Plétis.

Les catastrophes ne manquaient pas en ce 16^{ème} siècle.

„1545 brach in der stark verwüsteten und ausgehungerten Stadt Luxemburg die Pest aus (Lascombes Chronik

der Stadt Luxemburg. Bd. 2: 1444–1684. Luxembourg 1976 p.318).

„1555 wüthete die Pest in so hohem Grade, daß sie fast die ganze Bevölkerung hinwegraffte“ (Engelhardt, op.cit. p.77).

Huit ans après l'incendie de 1554, et sept ans après l'épidémie de peste de 1555, un «doctor CYPRIAN medicus» était exempt des impôts en 1562 (J. Vannerus, La Population et les quartiers de Luxembourg de 1473 à 1562, dans: Annuaire 1937 de la Sociétés Amis des musées, pp.39-51). Avait-il été là au moment où on avait si urgemment besoin de son conseil ? J'en doute fort - la ville ne pouvait à la longue nourrir un docteur en médecine: en 1590 la ville aura recours à deux barbiers pour soigner des pestiférés (Registre des dépenses de la ville) – pas question d'honoraires d'un quiconque médecin à charge de la ville...

Epilogue

Ce dont je ne doute pas, c'est que des survivants du sinistre de 1554 bien intentionnés amenaient tout ce bric à brac y compris la viande fraîche pour appliquer sur les surfaces brûlées – les anciens Egyptiens déjà connurent ce genre de pansement «viande [d'animal] sur viande [humaine]».

Quand le Duc-roi Stanislas se brûlera le visage, une main, une cuisse et la paroi abdominale en 1766, dans son château de Lunéville, la panoplie de ses médecins et chirurgiens se sera enrichie d'eau de Goulard, du baume d'Arcaeus, du baume styrax, de quinine – on n'arrête pas le progrès. ■

Lit.:

Pierre Labrude, L'accident et la mort du Roi Stanislas à Lunéville en février 1766. Le traitement médicamenteux de ses brûlures et les produits fournis pour son embaumement, dans: Revue d'Histoire de la Pharmacie, 2007 N°355, pp.375-389.

NEW

	Prix public	Remboursement
OFEV CAPS.MOL. 100 MG 60*1 CAPS.SS BLIST.	2302,05	100%
OFEV CAPS.MOL. 150 MG 60*1 CAPS.SS BLIST.	2302,05	100%

OFEV® NEW INDICATION

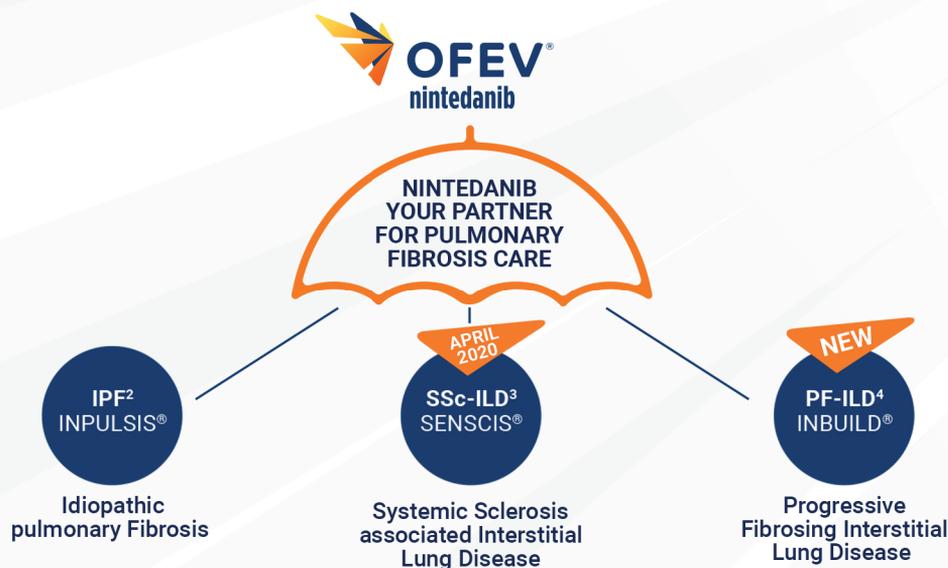
- PF-ILD -

OFEV® is the first and only approved treatment for chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype¹

As of now, OFEV® (nintedanib) is indicated for adults patients for:¹

- ▶ The treatment of **Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)**.
- ▶ The treatment of **chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases (ILDs) with a Progressive phenotype**.
- ▶ The treatment of **Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD)**.

In addition to IPF, there exists a variety of ILDs, that develop a progressive fibrosing phenotype described as progressive fibrosing ILD⁵⁻⁹



Patients with progressive fibrosing ILDs follow a similar disease course and prognosis to that observed in patients with IPF¹⁰⁻¹¹

Treat NOW

- 50%** 50% of patients hospitalized for an acute exacerbation die during hospitalisation¹²
- 57%** OFEV® significantly reduced the annual rate of decline in FVC by 57% in patients with progressive fibrosing ILDs^{1,4}
- 33%** OFEV® demonstrated 33% reduction of the **risk of first acute exacerbation or death**^{1,4}



NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Ofev® 100 mg soft capsules Ofev® 150 mg soft capsules
QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION Ofev 100 mg soft capsules: one soft capsule contains 100 mg nintedanib (as esilate) Ofev 150 mg soft capsules: one soft capsule contains 150 mg nintedanib (as esilate) **PHARMACEUTICAL FORM** Soft capsule (capsule). Ofev 100 mg soft capsules Ofev 100 mg soft capsules are peach-coloured, opaque, oblong soft-gelatin capsules imprinted on one side in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "100". Ofev 150 mg soft capsules Ofev 150 mg soft capsules are brown-coloured, opaque, oblong soft-gelatin capsules imprinted on one side in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "150". **THERAPEUTIC INDICATIONS** Ofev is indicated in adults for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Ofev is also indicated in adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype. Ofev is indicated in adults for the treatment of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD). **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be initiated by physicians experienced in the management of diseases for which Ofev is approved. Posology The recommended dose is 150 mg nintedanib twice daily administered approximately 12 hours apart. The 100 mg twice daily dose is only recommended to be used in patients who do not tolerate the 150 mg twice daily dose. If a dose is missed, administration should resume at the next scheduled time at the recommended dose. If a dose is missed the patient should not take an additional dose. The recommended maximum daily dose of 300 mg should not be exceeded.

Dose adjustments In addition to symptomatic treatment if applicable, the management of adverse reactions to Ofev (see **Undesirable effects**) could include dose reduction and temporary interruption until the specific adverse reaction has resolved to levels that allow continuation of therapy. Ofev treatment may be resumed at the full dose (150 mg twice daily) or a reduced dose (100 mg twice daily). If a patient does not tolerate 100 mg twice daily, treatment with Ofev should be discontinued. If diarrhoea, nausea and/or vomiting persist despite appropriate supportive care (including anti-emetic therapy), dose reduction or treatment interruption may be required. The treatment may be resumed at a reduced dose (100 mg twice daily) or at the full dose (150 mg twice daily). In case of persisting severe diarrhoea, nausea and/or vomiting despite symptomatic treatment, therapy with Ofev should be discontinued. In case of interruptions due to aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) elevations > 3x upper limit of normal (ULN), once transaminases have returned to baseline values, treatment with Ofev may be reintroduced at a reduced dose (100 mg twice daily) which subsequently may be increased to the full dose (150 mg twice daily) (see **Undesirable effects**). **Special populations Elderly patients (> 65 years)** No overall differences in safety and efficacy were observed for elderly patients. No *a-priori* dose adjustment is required on the basis of a patient's age. Patients >75 years may be more likely to require dose reduction to manage adverse effects. **Renal impairment** Adjustment of the starting dose in patients with mild to moderate renal impairment is not required. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of nintedanib have not been studied in patients with severe renal impairment (<30 ml/min creatinine clearance). **Hepatic impairment** In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), the recommended dose of Ofev is 100 mg twice daily approximately 12 hours apart. In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), treatment interruption or discontinuation for management of adverse reactions should be considered. The safety and efficacy of nintedanib have not been investigated in patients with hepatic impairment classified as Child Pugh B and C. Treatment of patients with moderate (Child Pugh B) and severe (Child Pugh C) hepatic impairment with Ofev is not recommended. **Paediatric population** The safety and efficacy of Ofev in children aged 0-18 years have not been established. No data are available. **Method of administration** Ofev is for oral use. The capsules should be taken with food, swallowed whole with water, and should not be chewed or crushed. **CONTRAINDICATIONS** Pregnancy Hypersensitivity to nintedanib, to peanut or soya, or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SPC. **UNDESIRABLE EFFECTS** Summary of the safety profile In clinical trials and during the post-marketing experience, the most frequently reported adverse reactions associated with the use of nintedanib included diarrhoea, nausea and vomiting, abdominal pain, decreased appetite, weight decreased and hepatic enzyme increased. For the management of selected adverse reactions see section 4.4. of the SPC. **Tabulated list of adverse reactions** Table 1 provides a summary of the adverse drug reactions (ADRs) by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency category using the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Table 1: Summary of ADRs per frequency category

	Frequency		
System Organ Class preferred term	Idiopathic pulmonary fibrosis	Other chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype	Systemic sclerosis associated interstitial lung disease
Blood and lymphatic system disorders			
Thrombocytopenia	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders			
Weight decreased	Common	Common	Common
Decreased appetite	Common	Very common	Common
Dehydration	Uncommon	Uncommon	Not known
Cardiac disorders			
Myocardial infarction	Uncommon	Uncommon	Not known
Vascular disorders			
Bleeding	Common	Common	Common
Hypertension	Uncommon	Common	Common
Aneurysms and artery dissections	Not known	Not known	Not known
Gastrointestinal disorder			
Diarrhoea	Very common	Very common	Very common
Nausea	Very common	Very common	Very common
Abdominal pain	Very common	Very common	Very common
Vomiting	Common	Very common	Very common
Pancreatitis	Uncommon	Uncommon	Not known
Colitis	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Hepatobiliary disorders			
Drug induced liver injury	Uncommon	Common	Uncommon
Hepatic enzyme increased	Very common	Very common	Very common

	Frequency		
System Organ Class preferred term	Idiopathic pulmonary fibrosis	Other chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype	Systemic sclerosis associated interstitial lung disease
Alanine aminotransferase (ALT) increased	Common	Very common	Common
Aspartate aminotransferase (AST) increased	Common	Common	Common
Gamma glutamyl transferase (GGT) increased	Common	Common	Common
Hyperbilirubinaemia	Uncommon	Uncommon	Not known
Blood alkaline phosphatase (ALP) increased	Uncommon	Common	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash	Common	Common	Uncommon
Pruritus	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Alopecia	Uncommon	Uncommon	Not known
Renal and urinary disorders			
Renal failure (see section 4.4)	Not known	Uncommon	Uncommon
Nervous system disorders			
Headache	Common	Common	Common

Description of selected adverse reactions Diarrhoea In clinical trials, diarrhoea was the most frequent gastro-intestinal event reported. In most patients, the event was of mild to moderate intensity. More than two thirds of patients experiencing diarrhoea reported its first onset already during the first three months of treatment. In most patients, the events were managed by anti-diarrhoeal therapy, dose reduction or treatment interruption. An overview of the reported diarrhoea events in the clinical trials is listed in Table 2: **Table 2: Diarrhoea adverse events in clinical trials over 52 weeks**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrhoea	18.4%	62.4%	23.9%	66.9%	31.6%	75.7%
Severe diarrhoea	0.5%	3.3%	0.9%	2.4%	1.0%	4.2%
Diarrhoea leading to Ofev dose reduction	0%	10.7%	0.9%	16.0%	1.0%	22.2%
Diarrhoea leading to Ofev discontinuation	0.2%	4.4%	0.3%	5.7%	0.3%	6.9%

Hepatic enzyme increased In the INPULSIS trials, liver enzyme elevations were reported in 13.6% versus 2.6% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. In the INBUILD trial, liver enzyme elevations were reported in 22.6% versus 5.7% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. In the SENSCIS trial, liver enzyme elevations were reported in 13.2% versus 3.1% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. Elevations of liver enzymes were reversible and not associated with clinically manifest liver disease. For further information about special populations, recommended measures and dosing adjustments in case of diarrhoea and hepatic enzyme increased, refer additionally to sections 4.4 and 4.2 of the SPC, respectively. **Bleeding** In clinical trials, the frequency of patients who experienced bleeding AEs was slightly higher in patients treated with Ofev or comparable between the treatment arms (Ofev 10.3% versus placebo 7.8% for INPULSIS; Ofev 11.1% versus placebo 12.7% for INBUILD; Ofev 11.1% versus placebo 8.3% for SENSCIS). Non-serious epistaxis was the most frequent bleeding event reported. Serious bleeding events occurred with low frequencies in the 2 treatment groups (Ofev 1.3% versus placebo 1.4% for INPULSIS; Ofev 0.9% versus placebo 1.5% for INBUILD; Ofev 1.4% versus placebo 0.7% for SENSCIS). Post-marketing bleeding events include but are not limited to gastrointestinal, respiratory and central nervous organ systems, with the most frequent being gastrointestinal. **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 Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou Website: www.afmmps.be / e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg. pharmacovigilance@ms.etat.lu - Tel.: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2479 5615 or Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy crpv@chru-nancy.fr - Tél : (+)33 3 83 65 60 85 / 87 - Fax : (+33) 3 83 65 61 33 GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY Medicinal product subject to medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D-52126 Ingelheim am Rhein Germany **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS** Ofev 100 mg – 60 x 1 capsules: EU/1/14/979/002 Ofev 150 mg – 60 x 1 capsules: EU/1/14/979/004 **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 07/2020

Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Arnaud Fraiteur 15-23, 1050 Brussels

References

- SmPC OFEV - 2. INPULSIS Richeldi et al, N Engl J Med 2014; 370:2071-2082 - 3. Sencsis Distler et al, N Engl J Med 2019; 380:2518-2528 - 4. Inbuild Flaherty et al, N Engl J Med. 2019; 381(18): 1718-1727. - 5. Kolb M et al, Respir Res 2019; 20: 57- 64. - 6. Cottin V et al, Eur Respir Rev 2019; 28: 180100. - 7. Maher et al, Adv Ther 2019; 36: 1518-1531. - 8. Cottin V et al, Respir Res 2019; 20(1): 13. - 9. Wijnsbeek M et al, Curr Med Res Opin 2019; 35(11): 2015-2025 - 10. Flaherty KR, et al. BMJ Open Respir Res. 2017;4(1):e000212. - 11. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27(150):180076 - 12. Song J et al., Eur Respir J 2011; 37(2): 356-363.

INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'environ 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES.**

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

4.1 Indications thérapeutiques. IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie à base de platine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. **Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé.** Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Posologie.** La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. **Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI.**

Indication	Dose recommandée d'IMFINZI	Durée du traitement
CBNPC localement avancé	10 mg/kg toutes les 2 semaines	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois ^a
CBPC-SE	1 500 mg ^b en association avec une chimiothérapie ^{c,d} toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

^a Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. ^b Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalent à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. ^c Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour. ^d Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit relatifs à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, pour connaître la posologie appropriée. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Tableau 2. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement.**

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Pneumopathie immuno-médiée / pneumopathie interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite immuno-médiée	Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN et/ou une bilirubine totale > 1,5-3 x LSN	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une ALAT ou une ASAT > 5-8 x LSN ou une bilirubine totale > 3-5 x LSN		
	Grade 3 avec une ALAT ou une ASAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN		
	ALAT ou ASAT concomitante > 3 x LSN et bilirubine totale > 2 x LSN sans autre cause		
Colite ou diarrhée immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Hyperthyroïdie immuno-médiée, thyroïdite	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Traitement symptomatique, voir rubrique 'Effets indésirables'
Hypothyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénalienne immuno-médiée ou hypophysite/hypopituitarisme	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué
Diabète sucré de type 1 immuno-médié	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite immuno-médiée	Grade 2 avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale)	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN	Interrompre définitivement	
	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement	
	Grade 3	Interrompre définitivement	
Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde)	Grade 4	Interrompre définitivement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 2	Suspendre le traitement ^b	
	Grade 3 ou 4, ou tout grade avec une biopsie positive	Interrompre définitivement	
Myocardite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^b	Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Myosite/ Polymyosite immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement ^b	Débuter le traitement par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion	Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Envisager une dose initiale de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie
	Grade 3	Suspendre le traitement	
Autres effets indésirables immuno-médiés	Grade 3	Suspendre le traitement	Envisager une dose initiale de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement ^d	

^a Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. ^b En l'absence d'amélioration dans les 3 à 5 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous traitement additionnelle immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois, après laquelle IMFINZI peut être repris sur la base du jugement clinique. ^c Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. ^d Pour la myasthénie grave, s'il y a des signes de faiblesse musculaire ou d'insuffisance respiratoire, IMFINZI doit être définitivement interrompu. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspects, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 ou 4 (sévères ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basée sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). **Populations particulières. Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Sujet âgé.** Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. **Insuffisance rénale.** Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance hépatique.** Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Mode d'administration.** IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP.

4.3 Contre-indications. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables.** **Résumé du profil de tolérance.** La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %). La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (31,3 %), alopecie (31,3 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %). **Liste tabulée des effets indésirables.** Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), très 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). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie et IMFINZI en association avec une chimiothérapie.**

	IMFINZI en monothérapie		IMFINZI en association avec une chimiothérapie	
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)
Infections et infestations				
Infections des voies respiratoires supérieures ^a	Très fréquent	13,5	Fréquent	9,1
Pneumonie ^{a,c}	Fréquent	8,9	Fréquent	5,7
Candidose buccale	Fréquent	2,1	Peu fréquent	0,8
Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d	Fréquent	1,7	Fréquent	1,1
Grippe	Fréquent	1,6	Peu fréquent	0,4
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^a			Très fréquent	48,7
Anémie			Très fréquent	38,5
Thrombocytopénie ^d			Très fréquent	21,1
Leucopénie ^d			Très fréquent	20,0
Neutropénie fébrile			Fréquent	6,4
Pancytopénie			Fréquent	3,0
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ^d	Très fréquent	10,1	Fréquent	9,4
Hyperthyroïdie ^d	Fréquent	4,6	Fréquent	9,8
Thyroïdite	Peu fréquent	0,8	Fréquent	1,5
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,6	Fréquent	1,1
Diabète sucré de type 1	Rare	<0,1	Peu fréquent	0,8
Hypopituitarisme/hypophysite	Rare	<0,1		
Diabète insipide	Rare	<0,1		
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit			Très fréquent	18,1
Affections du système nerveux				
Myasthénie grave	Rare ^a	<0,1		
Encéphalite non infectieuse ^d	Fréquence indéterminée			
Méningite ^a	Rare	<0,1		

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3 & 4 (%)	Tous grades (%)		Grade 3 & 4 (%)
Syndrome de Guillain-Barré	Fréquence indéterminée					
Affections cardiaques						
Myocardite	Rare	<0,1	<0,1			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux / toux productive	Très fréquent	21,5	0,4	Très fréquent	14,7	0,8
Pneumopathie inflammatoire ^a	Fréquent	3,8	0,9	Fréquent	2,6	0,8
Dysphonie	Fréquent	3,1	<0,1	Peu fréquent	0,8	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0,1	Peu fréquent	0,8	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhées	Très fréquent	16,3	0,6	Fréquent	9,8	1,1
Douleur abdominale ^a	Très fréquent	12,7	1,8	Fréquent	8,7	0,4
Colite ^a	Peu fréquent	0,9	0,3	Peu fréquent	0,8	0
Nausées				Très fréquent	33,6	0,4
Constipation				Très fréquent	16,6	0,8
Vomissements				Très fréquent	14,7	0
Stomatite ^a				Fréquent	6,0	0,4
Affections hépatobiliaires						
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^a	Fréquent	8,1	2,3	Fréquent	8,7	1,9
Hépatite ^{a,c}	Peu fréquent	0,8	0,4	Fréquent	1,9	1,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée ^a	Très fréquent	16,0	0,6	Fréquent	9,4	0
Prurit ^a	Très fréquent	10,8	<0,1	Fréquent	7,5	0
Sueurs nocturnes	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
Dermatite	Peu fréquent	0,7	<0,1	Fréquent	1,5	0
Alopécie				Très fréquent	31,3	1,1
Pemphigoïde ^a	Rare	<0,1	0			
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Myalgie	Fréquent	5,9	<0,1	Fréquent	3,4	0
Myosite	Peu fréquent	0,2	<0,1			
Polymyosite	Rare ^a	<0,1	<0,1			
Affections du rein et des voies urinaires						
Créatininémie augmentée	Fréquent	3,5	<0,1	Fréquent	1,9	0
Dysurie	Fréquent	1,3	0	Fréquent	1,9	0
Néphrite ^a	Peu fréquent	0,3	<0,1			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fièvre	Très fréquent	13,8	0,3	Fréquent	8,3	0
(Cedème périphérique) ^a	Fréquent	9,7	0,3	Fréquent	6,4	0,8
Fatigue ^a				Très fréquent	32,1	3,4
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures						
Réaction liée à la perfusion ^a	Fréquent	1,6	0,2	Fréquent	1,9	0,4

^a inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamigdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures. ^b inclut infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomegalovirus, pneumonie à haemophilus, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à candida et pneumonie à legionella. ^c y compris d'issue fatale. ^d inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. ^e inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles. ^f inclut thrombocytopenie et baisse du taux de plaquettes. ^g inclut leucopénie et baisse du taux de globules blancs. ^h inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune. ⁱ inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow. ^j inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë. ^k la fréquence rapportée des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare, sans événement de grade >2. ^l inclut encéphalite auto-immune et encéphalite. ^m inclut méningite et méningite non infectieuse. ⁿ inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. ^o inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. ^p inclut stomatite et inflammation des muqueuses. ^q inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. ^r inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite immuno-médicée. ^s inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée. ^t inclut prurit généralisé et prurit. ^u inclut pemphigoïde, dermatite bulleuse et pemphigus. ^v la fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquente. ^w une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique AstraZeneca en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5. ^x inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. ^y inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. ^z inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant au jour du traitement ou 1 jour après. **Description des effets indésirables sélectionnés.** IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 3 006 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. **Pneumopathie immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 3 006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médicée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 6 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 57 jours (de 2 à 785 jours). Soixante-quatre patients sur 107 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 38 patients. La résolution a eu lieu chez 58 patients. Une pneumopathie immuno-médicée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,2 %). Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie immuno-médicée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 8 (1,7 %) patients sous IMFINZI vs 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (fatale) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, 11 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo. **Hépatite immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médicée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 17 (< 0,1 %) patients et de grade 5 (fatale) chez 2 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution est survenue chez 22 patients. **Colite immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médicée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). Trente-quatre patients sur 52 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab et 1 patient a également reçu du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 38 patients. **Endocrinopathies immuno-médiées. Hypothyroïdie immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médicée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 196 jours). Trente-neuf patients sur 43 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou tétrahydrozole), 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 4 de ces 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Les deux patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hypothyroïdie. **Thyroïdite immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite immuno-médicée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 106 jours). Sur les 11 patients, 9 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 1 patient a reçu des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) suivi d'un traitement hormonal substitutif. Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une thyroïdite immuno-médicée. Deux patients ont présenté une hypothyroïdie après la thyroïdite. **Insuffisance surrénalienne immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médicée est survenue chez 12 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 145,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 12 patients ont tous reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 4 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne immuno-médicée. La résolution a eu lieu chez 3 patients. **Diabète sucré de type 1 immuno-médicé.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médicé est survenu chez 2 (< 0,1 %) patient (grade 3). Le délai de survenue a été de 43 jours. Le patient a reçu un traitement substitutif et arrêté le traitement par IMFINZI en raison du diabète sucré de type 1 immuno-médicé. Événement est résolu/chez ce patient. **Hypophosphite/hypophosphatisme immuno-médicé.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophosphite (ou hypophosphatisme immuno-médicé) est survenue (é) chez 2 (< 0,1 %) patients, tous deux de grade 3. Le délai médian de survenue des événements était respectivement de 44 jours et de 50 jours. Les deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et un patient a interrompu le traitement par IMFINZI en raison de l'hypophosphite/hypophosphatisme immuno-médicé. **Néphrite immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médicée est survenue chez 9 (0,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 87 jours (de 29 à 393 jours). Six (0,2 %) patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. **Réaction cutanée immuno-médicée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médicée (y compris un pemphigoïde) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 4 à 333 jours). Vingt patients sur 45 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 31 patients. **Réactions liées à la perfusion.** Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 49 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu. **Anomalies du bilan biologique.** Chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 2,4 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 3,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 0,5 % pour l'augmentation de la créatinine, 5,7 % pour l'augmentation de l'amyase et 5,6 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale < LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 18,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale > LSN vers une valeur < LSN de tout grade était de 18,1 %. Chez les patients traités par le durvalumab en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 4,9 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 4,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la créatinine, 4,8 % pour l'augmentation de l'amyase et 8,1 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale < LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale > LSN vers une valeur < LSN de tout grade était de 31,3 %. **Immuno-généricité.** L'immuno-généricité d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 2 280 patients traités par IMFINZI 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (12/2280) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet clinique pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans l'étude CASPIAN, sur 201 patients traités par IMFINZI 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 0 (0 %) patient a eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la PK, la sécurité clinique et l'efficacité du durvalumab n'a pas pu être évalué, car aucun échantillon patient n'a fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sous traitement. **Sujet âgé.** Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (> 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CBNPC et d'un CBPC-SE de 75 ans ou plus sont limitées. **Déclaration des effets indésirables suspects.** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **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 : adversedrugreactions@fagg.afmps.be. **Luxembourg.** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de l'Agence Moléculaire et de Biopharmacie (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.etal.lu. Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/tr/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/1/18/1322/002 : flacon de 120 mg. EU/1/18/1322/001 : flacon de 500 mg. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 08/2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

CONSTANCE POT POURRI



Spectacle

Constance

Si ce spectacle était un plat ça serait une sorte de hachis Parmentier avec des vrais morceaux de Constance à l'intérieur.

Dans ce «Pot-pourri» nous pourrions trouver des anciens comme des nouveaux sketches fourrés avec soin à la violence verbale poétique et libératrice. Chaque personnage vous rappellera combien la comédie humaine est absurde et il est certain qu'il vaut mieux en rire plutôt que de se pendre. En bref: «si tu aimes l'humour un peu sale tu en auras pour ton pognon mon cochon.»

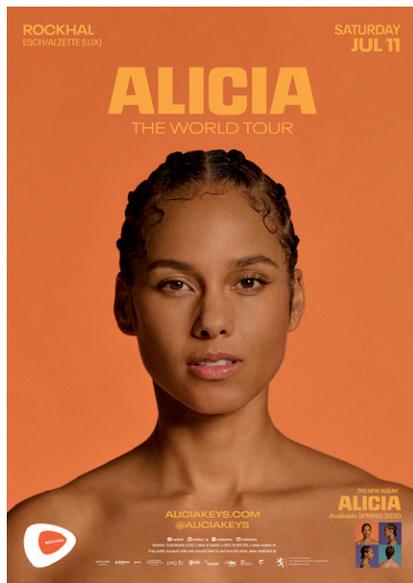
Samedi 13 mars 2021 au CHAPITO du CASINO 2000 de Mondorf-les-Bains. Tarif: A partir de 28 €.
Spectacle à 20h30.
www.casino2000.lu

Concert

Alicia Keys

Alicia Keys, est l'une des figures emblématiques de la scène R'n'B & soul américaine. Née en 1981 dans le quartier de Harlem à New York, Alicia baigne dans le milieu artistique dès sa plus tendre enfance. A 4 ans, elle apparaît dans un épisode de la série *Cosby Show*, à 7 ans elle commence à apprendre le piano, puis elle chante régulièrement à l'église et à 14 ans elle écrit sa première chanson.

Sérieuse et travailleuse, Alicia intègre la prestigieuse *Manhattan's Professional Performing Arts School* où elle perfectionne sa technique vocale. C'est une artiste hors norme, elle est exceptionnelle.



Alicia Keys ne cesse de prouver qu'elle est la reine du R&B & soul music et s'impose comme l'une des plus grandes voix de sa génération. En 2020, Alicia Keys entame une tournée mondiale qu'il ne faut pas manquer.

Samedi 11 juillet 2021 à la Rockhal. Show à 20h30.
www.rockhal.lu

Exposition

Le ciel comme atelier

Une exposition consacrée à Yves Klein, figure majeure de la scène artistique française et européenne d'après-guerre.

«Le ciel comme atelier» dévoile les affinités esthétiques qu'il développa, au-delà de la mouvance des Nouveaux Réalistes, avec une constellation d'artistes, de Gutai au Japon aux spatia-listes en Italie, de ZERO en Allemagne au groupe Nul aux Pays-Bas.

«Peintre de l'espace», Yves Klein pro-jeta avec eux l'art dans une nouvelle odysée.

Le ciel, l'air, le vide et le cosmos figurent alors l'atelier immatériel propice à réinventer l'art et le rapport de l'homme au monde après la tabula rasa de la guerre.

Dès 1946, Yves Klein signe de son nom l'envers du ciel s'appropriant cet espace infini comme l'une de ses toiles, tandis que les spatialistes au-tour de Lucio Fontana s'aventurent à faire «apparaître dans le ciel des formes artificielles, des arcs-en-ciel merveilleux».



© Centre Pompidou-Metz / Photo Jacqueline Tréhard

Centre Pompidou-Metz jusqu'au 1^{er} février 2021 -
www.centrepompidou-metz.fr

Au commencement de la beauté De Chauvet à Lascaux

Le beau qui ravit et ravage, ce qui se manifeste avec une force éclatante, était bien là dès le début, au commencement. Et c'est ce qui nous reste du commencement. La découverte de l'art paléolithique, de Chauvet et de Lascaux, est un moment de rupture et de surgissement. L'idée de progrès dont notre civilisation pouvait s'enorgueillir a été retournée comme un gant, et les assises mêmes de l'homme occidental bouleversées.

Sandrine Stauner-Facques

La première manifestation, les premières mains du «premier homme», étaient déjà des «mains d'or», et c'est la splendeur de l'animalité qu'elles avaient choisi de représenter.

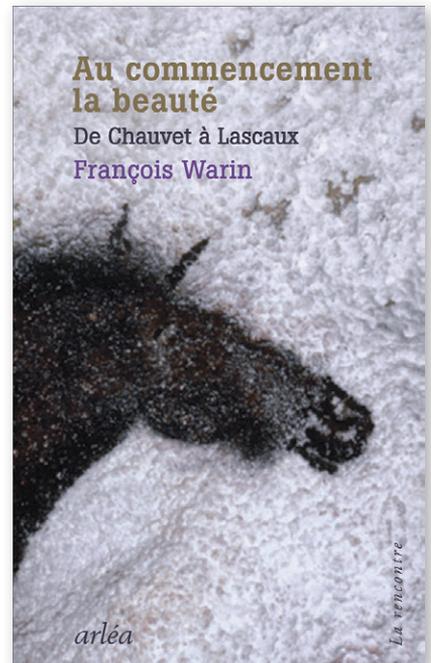
En regardant leurs mains étalées et offertes, qui ne montrent, ne prennent, ne saisissent rien et peut-être ne signifient rien, nous sommes devant la bouleversante énigme qui est au cœur du livre de François Warin.

Ce terme de premier, peuple premier, premier homme, art premier... n'a sans doute guère de sens et l'on sait qu'à Chauvet pas plus qu'à Lascaux l'art ne

débuta ni l'homme non plus. Et puis si un art était «premier» on peut se demander qui serait «second», qui serait «troisième»... Par leur côté ridicule de telles questions montrent bien ce que la pensée de l'origine comme toutes les considérations d'ordre scalaire peuvent avoir d'illusoires: il n'y a pas plus de hiérarchie que de progrès en art. L'art n'a ni passé ni futur, il est indépendant du temps ou de l'histoire, il est donc, au sens fort, a-historique ou pré-historique.

L'auteur

Docteur en philosophie, François Warin a enseigné au Brésil, en Afrique,



puis à Marseille et à l'Université de Provence. Il est l'auteur de nombreux ouvrages et écrits sur la question du nihilisme, l'histoire de la philosophie et l'esthétique des arts premiers. ■

Crocus Guest Games

Le Crocus Guest Games est «l'escape room ou virtual reality room» le plus innovant du Luxembourg. C'est un centre de divertissement où l'on peut se rendre en famille, entre collègues (en Team building) ou entre amis.



Le but est de passer un bon moment. Vous avez le choix entre trois possibilités: soit la maison hantée qui propose de nombreux effets spéciaux soit le braquage de banque qui se base sur la série *Casa Del Papel* qui va faire monter votre adrénaline. Et la dernière nouveauté proposée est le Seigneur des anneaux !

Les trois jeux sont très ludiques, très immersifs et se déroulent dans différentes pièces aménagées. Les gens en ressortent tous ravis. Il faut prévoir une heure pour chaque jeu. C'est une chouette expérience, une belle aventure à tenter (entre 2 et 6 personnes). ■

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

- > Des exemplaires de *Au commencement de la beauté* de François Warin
- > Des entrées pour le Crocus Guest Games

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu

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

Crocus Guest Games
14 rue Robert Stemper -
L-2557 Luxembourg (La Cloche
d'Or) ouvert 7j/7 de 9h30 à 23h30
- Tél.: 621 68 98 82 -
hello@crocus-quest.com

«I am an optimist.
It does not seem too much
use being anything else.»

Winston Churchill

Cette année plus que jamais, toute l'équipe
de *Semper Luxembourg* tient à vous présenter
ses meilleurs vœux.

Prenez soin de vous et des autres en cette
période si particulière.



Eric

Rédacteur en chef



Françoise

Secrétaire de rédaction



Roseline

Chargée de relations



Micheline

Chargée de relations



Céline

Journaliste multimedia



Sandrine

Journaliste et Chargée
de Communication



Nathalie

Directrice artistique



Christine

Gestionnaire de projet



- 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 diner
=> maintien d'une glycémie
normale et d'un métabolisme
énergétique normal

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

AWT
Another Way to Treat

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

ROIS MAGES 2020



N°130 DÉCEMBRE 2020
Semper
 LUXEMBOURG



Directrice artistique
 Nathalie Ruykens
 nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
 Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
 Dr H. Kugener, C. Vrancken

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



ENTREPRENEURS FAITES DÉCOLLER VOTRE BUSINESS



39,89€ HT
/mois
pdt 6 mois
au lieu de ~~84,89€ HT~~

+ iPad 10.2
WIFI INCLUS



TANGO FIBRE BIZZ XL
1 GBIT/S

+



FRITZBOX 7530
INCLUSE

+



TANGO FIX4BIZZ

Centrale téléphonique complète dans le cloud.

+



PACK COMMUNICATION
500 MIN

tango))

(tango.lu)

Offre promotionnelle valable jusqu'au 04/01/21.
Détails et informations sur tango.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.

