

Semper

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

LUXEMBOURG

Regulatory

Développement des anticorps monoclonaux dans le traitement de la COVID-19

Vers un «Campus Santé» à l'Université du Luxembourg?
Conférence du Pr Gilbert Massard



Quelles perspectives pour la psychiatrie?

Interview du Dr Laurent Le Saint

CARTE BLANCHE



Alain de Bourcy
Syndicat des pharmaciens luxembourgeois

MEETING

La compression veineuse, un art oublié

RECHERCHE

Luxembourg Clinical and Translational Research

FINANCES

Bilan de Patrimoine: le temps du diagnostic

HISTOIRE

Livres de médecine «luxembourgeois»



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'eskétamine équivalent à 28 mg d'eskétamine. **FORME PHARMACÉUTIQUE:** 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. **Corticoides 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'eskétamine (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'eskétamine (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'eskétamine, 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'eskétamine 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 ($\geq 1/100$ 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). **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'eskétamine. 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'eskétamine 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'eskétamine 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'eskétamine, 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 eskétamine 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:** 18/2/2019. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

© Janssen-Cilag NV – CP-145640 – 19-mar-2020 – v10r Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse



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}



© Janssen-Cilag NV – CP-145640 – 19-mar-2020 – vuur Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Baelese

La seule trithérapie fixe en formulation extrafine¹

La première trithérapie fixe disponible dans le traitement de l'asthme^{1*}



* Traitement d'entretien chez les patients asthmatiques adultes insuffisamment contrôlés avec une combinaison d'entretien d'un LABA et d'une dose modérée d'ICS, ayant présenté, au cours des 12 derniers mois au minimum une exacerbation¹; 2x2 inhalations par jour.¹

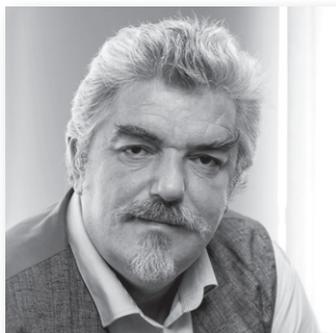
dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol / glycopyrronium

Disponible aussi en tri-pack.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbrow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (béclométhasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (béclométhasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Excipient(s) à effet notoire: Trimbrow contient 8,856 mg d'éthanol par bouffée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Bronchopneumopathie chronique obstructive: Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations). Asthme: Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie: Adultes: La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. Il doit être recommandé aux patients de prendre Trimbrow tous les jours, même quand ils sont asymptomatiques. Un bêta 2 agoniste inhalé de courte durée d'action devra être utilisé pour le soulagement immédiat des symptômes d'asthme survenant entre les prises de Trimbrow. Asthme: Le choix du dosage pour l'initiation du traitement (Trimbrow 87/5/9 microgrammes ou 172/5/9 microgrammes), sera déterminé en fonction de la sévérité de l'asthme, du traitement précédent notamment de la corticothérapie inhalée, ainsi que du niveau de contrôle des symptômes de l'asthme au moment de l'initiation du traitement et du risque d'exacerbation. Réduction progressive de la dose: L'état clinique du patient sera réévalué régulièrement par le médecin afin de vérifier que les doses de béclométhasone/formotérol/glycopyrronium restent optimales. La dose ne sera modifiée que sur avis médical. La dose minimale efficace maintenant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme doit toujours être recherchée. Populations particulières: Personnes âgées: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). Insuffisance rénale: Insuffisance rénale légère à modérée: il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance hépatique: En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Population pédiatrique: BPCO: Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbrow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Asthme: La sécurité et l'efficacité de Trimbrow dans la population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Veie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbrow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (voir « Instructions d'utilisation » - rubrique 4.2 du RCP). Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. L'inhalateur est muni, à l'arrière, d'un compteur, ou indicateur de doses, mentionnant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et l'indicateur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 4.2 du RCP. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES :** Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme sont, respectivement: la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques. Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement). **Tableau des effets indésirables :** Les effets indésirables de l'association dipropionate de béclométhasone/formotérol/glycopyrronium survenus au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables observés avec chacun des composants commercialisés sont indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent: Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale, infection des voies urinaires, rhinopharyngite. Peu fréquent: Grippe, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose esophagienne, (oro) pharyngite fongique, sinusite, rhinite, gastroentérite, candidose vulvovaginale. Rare: Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent: Granulopénie. Très rare: Thrombopénie. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent: Dermatite allergique. Rare: Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare: Inhibition des fonctions surrenaliennes. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent: Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare: Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent: Impatiences. Fréquence indéterminée: Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agression, troubles du comportement (principalement chez l'enfant). Rare: Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent: Céphalée. Peu fréquent: Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie, hypoesthésie. Rare: Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée: Vision floue (voir également rubrique 4.4 du RCP). Très rare: Glaucome, cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent: Inflammation de la trompe d'Eustache. **Affections cardiaques :** Peu fréquent: Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, palpitations. Rare: Angor (stable et instable), extrasystoles (ventriculaires et supraventriculaires), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent: Hyperémie, bouffée vaso-motrice, hypertension artérielle. Rare: Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent: Dysphonie. Peu fréquent: Crise d'asthme, toux, toux productive, irritation de la gorge, épistaxis, érythème pharyngé. Rare: Bronchospasme paradoxal, exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare: Dyspnée. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent: Diarrhée, bouche sèche, dysphagie, nausées, dyspepsie, sensation de brûlure des lèvres, caries dentaires, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent: Rash, urticaire, prurit, hyperhidrose. Rare: Angioedème. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent: Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses, douleur musculosquelettique du thorax. Très rare: Retard de croissance. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare: Dysurie, rétention urinaire, néphrite. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent: Fatigue. Très rare: Œdèmes périphériques. **Investigations :** Peu fréquent: Protéine C-réactive augmentée, numération plaquettaire augmentée, acides gras libres augmentés, insuline sanguine augmentée, acidocétose, diminution de la cortisolémie. Rare: Augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle. Très rare: Diminution de la densité osseuse. ¹ Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbrow. Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au: **Dipropionate de béclométhasone :** Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. **Formotérol :** Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. **Glycopyrronium :** Glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique :** Agence Fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97- B-1000 Bruxelles - Madou. Site internet: www.notifierun-effetindesirable.be. E-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: http://www.guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 01/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Edito

Et si cela n'avait vraiment servi à rien?



Cachez ces mots que je ne saurais voir... Dans le flot continu d'informations sur la COVID-19, il est une étude dont on parle très peu. Pourtant, elle n'émane pas d'une source fantaisiste, mais bien d'une référence mondiale en épidémiologie, le Pr John P. A. Ioannidis, de l'Université de Stanford, qui a tenté d'évaluer les effets des interventions non pharmacologiques les plus restrictives - le confinement obligatoire et les fermetures de commerces - sur la propagation de la COVID-19.

Dans l'hypothèse où vous n'en auriez pas pris connaissance, disons-le tout net: cette étude*, qui a analysé les chiffres de dix pays, dont nos deux grands voisins (Allemagne et France), a conclu que le confinement strict et les fermetures de commerces n'ont eu aucun bénéfice sur le plan de la propagation virale, par rapport à l'évolution observée dans les deux pays du panel qui avaient fait le choix de mesures plus souples, à savoir la Corée du Sud et, plus près de chez nous, la Suède. Pis encore: cloîtrer les populations à domicile pourrait aggraver la propagation virale, notamment intrafamiliale, comme cela a été objectivé à Hunan (Chine), où l'on sait de quoi l'on parle.

Le Luxembourg ne faisait pas partie des dix pays évalués, et pourtant cela aurait été instructif. En effet notre pays, pourtant coïncé entre le Grand Est, la Sarre et la Belgique, et quotidiennement visité par des dizaines de milliers de frontaliers, n'a pas à déplorer de moins bons chiffres que ses voisins. Et ce alors que les mesures anesthésiant la vie sociale ont souvent été prises plus tard, et levées plus tôt, que dans les régions limitrophes. Grâce à ce petit décalage, nous avons d'ailleurs pu observer que, lors de la fermeture des bars et restaurants en décembre, les marqueurs de propagation virale avaient déjà atteint leur plateau, voire entamé leur baisse. Soit.

Nous ne réécrivons pas l'histoire, mais si la spirale des mesures de confinement devait n'avoir été qu'un leurre, un emplâtre sur une jambe de bois, les victimes collatérales économiques et humaines seraient tombées pour rien.

Dr Eric Mertens

* L'article *Assessing mandatory stay-at-home and business closure effects on the spread of COVID-19* est disponible en open access sur le site du *European Journal of Clinical Investigation*.



**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





RINVOQ[®] ▽
upadacitinib

Prix public (TVA incl.)

Rinvoq[®] 15 mg 28 comprimés : € 977,40

Rinvoq[®] 15 mg 98 comprimés : € 2719,92

Inhibiteur de JAK administré une fois par jour oralement

Maintenant également*

APPROUVÉ ET
REMBOURSÉ EN

PsA & AS

Adultes avec une

✓ arthrite psoriasique (PsA)

avec ou sans MTX¹

✓ spondylarthrite ankylosante (AS)¹

✓ polyarthrite rhumatoïde (PR)

avec ou sans MTX¹

abbvie

*RINVOQ est remboursé pour la polyarthrite rhumatoïde depuis le 1^{er} août 2020.

1. RINVOQ SmPC Jan 2021.

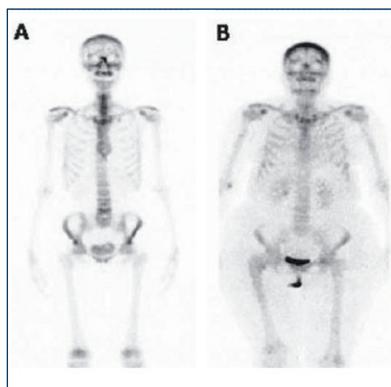
MTX : Méthotrexate

▼ 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 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DENOMINATION DU MÉDICAMENT** : RINVOQ 15 mg comprimé à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé à libération prolongée. Comprimé à libération prolongée violet, de forme oblongue biconvexe, 14 x 8 mm et portant l'inscription « a15 » sur un côté. **Indications thérapeutiques** : Polyarthrite rhumatoïde : RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. Rhumatisme psoriasique : RINVOQ est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD. RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. Spondylarthrite ankylosante : RINVOQ est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel. **Posologie et mode d'administration** : Le traitement par l'upadacitinib doit être initié et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de pathologies pour lesquelles l'upadacitinib est indiqué. Posologie : La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant un nombre absolu de lymphocytes (NAL) < 500 cellules/mm³, un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1 000 cellules/mm³ ou dont les taux d'hémoglobine (Hb) sont < 8 g/dl (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). **Interruption du traitement** : L'interruption du traitement peut être nécessaire pour la gestion des résultats d'analyse anormaux décrits dans le Tableau 1. **Tableau Paramètres biologiques et recommandations de surveillance** (Paramètres biologiques / Action / Recommandations de surveillance) : Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) / Le traitement doit être interrompu si le NAN est < 1 000 cellules/mm³ et peut être redémarré dès que le NAN est au-dessus de cette valeur / Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. Nombre Absolu de Lymphocytes (NAL) / Le traitement doit être interrompu si le NAL est < 500 cellules/mm³ et peut être redémarré dès que le NAL est au-dessus de cette valeur / Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. Hémoglobine (Hb) / Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est < 8 g/dl et peut être redémarré dès que le taux d'Hb repasse au-dessus de cette valeur / Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. Transaminases hépatiques / Le traitement doit être interrompu temporairement si une lésion hépatique liée au médicament est suspectée / Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. Lipides / Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie / 12 semaines après le début du traitement et ensuite conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. Populations particulières : Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sont limitées sur l'utilisation de l'upadacitinib chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.6 du RCP). L'upadacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. L'utilisation de l'upadacitinib chez les patients en insuffisance rénale terminale n'a pas été étudiée. Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (grade A de Child-Pugh) ou modérée (grade B de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3 du RCP). L'upadacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3 du RCP). Population pédiatrique : La tolérance et l'efficacité du RINVOQ chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : RINVOQ doit être pris par voie orale une fois par jour avec ou sans aliments et peut être pris à tout moment de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables** : Résumé du profil de tolérance : Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient infections des voies respiratoires supérieures, les bronchites, les nausées, une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang et la toux. Les effets indésirables graves les plus fréquents sont des infections graves (voir rubrique 4.4 du RCP). Liste tabulée des effets indésirables : La liste suivante d'effets indésirables est basée sur les études cliniques. La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. **Tableau effets indésirables** : Infections et infections : Très fréquent : Infections des voies respiratoires supérieures - Fréquent : Bronchite ; Zona, Herpès - Peu fréquent : Pneumonie, Candidose buccale. Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquent : Neutropénie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : Hypercholestérolémie - Peu fréquent : Hypertiglycéidémie. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : Toux. Affections gastro-intestinales : Fréquent : Nausées. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Acné. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : Pyrexie. Investigations : Fréquent : Augmentation de la CPK dans le sang. Augmentation de l'ALAT, Augmentation de l'ASAT, Augmentation du poids. Comprend l'infection des voies respiratoires supérieures, sinusite aiguë, laryngite, rhinopharyngite, douleur oropharyngée, pharyngite, pharyngo-amygdalite, rhinite, sinusite, angine, infection virale des voies respiratoires supérieures. Comprend bronchite, bronchite virale, bronchite bactérienne et trachéobronchite. Comprend infections à Herpes simplex dont l'herpès labial. **Polyarthrite rhumatoïde** : Description des effets indésirables sélectionnés : Infections : Dans les études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections pendant 12/14 semaines dans le groupe

upadacitinib 15 mg était de 27,4 % par rapport à 20,9 % dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par le méthotrexate (MTX), la fréquence des infections pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg était de 19,5 % par rapport à 24,0 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 (2 630 patients) était de 93,7 événements pour 100 patient-année. Dans des études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 1,2 %, par rapport à 0,6 % dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par MTX, la fréquence des infections graves pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg était de 0,6 % par rapport à 0,4 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections graves à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 était de 3,8 événements pour 100 patient-année. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le taux d'infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Le taux d'infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. La fréquence des effets indésirables de type infection pour l'upadacitinib par rapport au placebo était : infections des voies respiratoires supérieures (13,5 % par rapport à 9,5 %, pneumonie (0,5 % par rapport à 0,3 %), zona (0,7 % par rapport à 0,2 %), herpès (0,8 % par rapport à 0,5 %) et candidose buccale (0,4 % par rapport à < 0,1 %). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et n'étaient pas graves. **Infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose)** : Dans les études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections opportunistes pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 0,5 %, par rapport à 0,3 % dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par MTX, il n'y a pas eu de cas d'infection opportuniste pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg et 0,2 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections opportunistes à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 était de 0,6 événements pour 100 patient-année. **Augmentation des transaminases hépatiques** : Dans des études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une augmentation de l'alanine transaminase (ALAT) et de l'aspartate transaminase (ASAT) ≥ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) dans au moins une mesure a été observée chez 2,1 % et 1,5 % des patients traités avec l'upadacitinib 15 mg, par rapport à 1,5 % et 0,7 %, respectivement, des patients traités avec le placebo. La plupart des cas d'augmentations des transaminases hépatiques étaient asymptomatiques et transitoires. Dans des études contrôlées par MTX, pendant 12/14 semaines, une augmentation d'ALAT et d'ASAT ≥ 3 x LSN dans au moins une mesure a été observée chez 0,8 % et 0,4 % des patients traités avec l'upadacitinib 15 mg, par rapport à 0,9 % et 0,9 %, respectivement, chez des patients traités avec le MTX. La tendance et l'incidence de l'augmentation de l'ALAT/ASAT sont restées stables au cours du temps, y compris dans les études d'extension à long terme. **Augmentations des lipides** : Le traitement avec l'upadacitinib 15 mg a été associé à des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, les triglycérides, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol. Le rapport LDL/HDL n'a pas changé. Des augmentations ont été observées après 2 à 4 semaines de traitement et sont restées stables avec un traitement à long terme. Parmi les patients des études contrôlées dont les valeurs initiales étaient inférieures aux limites définies, un dépassement des limites définies a été observé au moins une fois pendant 12/14 semaines aux fréquences suivantes (y compris les patients qui ont une valeur élevée isolée) : Cholestérol total ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl) : 62 % par rapport à 31 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Cholestérol LDL ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl) : 42 % par rapport à 19 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Cholestérol HDL > 1,03 mmol/l (40 mg/dl) : 89 % par rapport à 61 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Triglycérides ≥ 2,26 mmol/l (200 mg/dl) : 25 % par rapport à 15 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. **Créatine phosphokinase** : Dans des études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une augmentation des valeurs de CPK a été observée. Des augmentations de CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez 1,0 % et 0,3 % des patients pendant 12/14 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. La plupart des augmentations > 5 x LSN étaient transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Les valeurs moyennes de CPK ont augmenté après 4 semaines avec une augmentation moyenne de 60 U/l à 12 semaines, puis sont restées stables à des valeurs élevées par la suite, y compris avec un traitement prolongé. **Neutropénie** : Dans les études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de 1 000 cellules/mm³ dans au moins une mesure est survenue chez 1,1 % et < 0,1 % des patients des groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en réponse à un NAN < 1 000 cellules/mm³ (voir rubrique 4.2 du RCP). Le nombre moyen de neutrophiles a diminué en 4 à 8 semaines. La diminution du nombre de neutrophiles est restée stable à des valeurs inférieures à la valeur initiale au cours du temps, y compris avec un traitement prolongé. **Rhumatisme psoriasique** : Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique actif traités avec l'upadacitinib 15 mg était similaire à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Une incidence accrue d'acné et de bronchites a été observée chez les patients traités avec l'upadacitinib 15 mg (1,3 % et 3,9 %, respectivement) par rapport au placebo (0,3 % et 2,7 %, respectivement). Un taux d'infections graves plus élevé (2,6 événements pour 100 patients année et 1,3 événement pour 100 patients année, respectivement) et une augmentation des transaminases hépatiques (élévations des ALAT de grade 3 et taux plus élevés 1,4 % et 0,4 %, respectivement) ont été observés chez les patients traités avec l'upadacitinib en association au MTX par rapport aux patients traités en monothérapie. Le taux d'infections graves était supérieur chez les patients de 65 ans et plus, bien que les données soient limitées. **Spondylarthrite ankylosante** : Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante active traités avec l'upadacitinib 15 mg était similaire à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Aucune nouvelle signal de tolérance n'a été identifié. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration inscrit dans le RCP. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Allemagne. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/19/1404/001 - EU/1/19/1404/005. **Sur prescription médicale. DATE DE RÉVISION DU TEXTE** : 01/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Sommaire

10



FLASH

Dr Pierre Troisfontaines
Amyloïdose à transthyrétine
et place du Vyndaqel®

12



CARTE BLANCHE

Alain de Bourcy
Bilan d'une année
particulière

16



ACTU

Pr Gilbert Massard
Enseignement Médical à
l'Université du Luxembourg:
vers un "Campus Santé" ?

20

L'interférence par ARN: une avancée pour les patients atteints de maladies rares

Julien Pavia
Oncologie
Médicale
Mémorial

Stéphane Thiebaud
Oncologie
Médicale
Mémorial

L'interférence par ARN
est une technique qui permet de cibler et de détruire des gènes spécifiques. Elle est utilisée pour traiter certaines maladies rares, comme l'amylose à transthyrétine.

Julien Pavia explique à ses collègues le principe de cette technique et comment elle peut être utilisée pour traiter certaines maladies rares.

Stéphane Thiebaud explique à ses collègues le principe de cette technique et comment elle peut être utilisée pour traiter certaines maladies rares.

Julien Pavia et **Stéphane Thiebaud** ont travaillé ensemble pour développer une nouvelle thérapie basée sur l'interférence par ARN.

Julien Pavia et **Stéphane Thiebaud** ont travaillé ensemble pour développer une nouvelle thérapie basée sur l'interférence par ARN.

FOCUS

L'interférence par ARN:
une avancée pour les patients
atteints de maladies rares

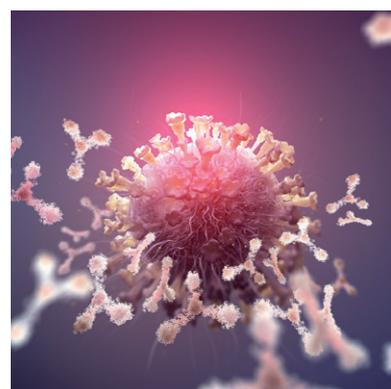
22



MEETING

Dr Daniel Manzoni
La compression veineuse:
un art oublié

26



REGULATORY

Développement des anticorps
monoclonaux dans le
traitement de la COVID-19

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

mediQuality
from Medscape

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

Sommaire

34



RECHERCHE

Le Luxembourg Clinical and Translational Research - Centre (LCTR)

38



PSYCHIATRIE

Dr Laurent Le Saint

- L'espoir d'un avenir serein pour le secteur de la psychiatrie au Luxembourg ?
- Le métier de psychiatre

44



FINANCES

Karen Ruphy

Bilan de Patrimoine & Professions libérales de santé: le temps du diagnostic s'impose

46



HISTOIRE DE LA MÉDECINE ..

Trois livres de médecine rédigés ou imprimés à Luxembourg

50



SORTIES

La Collection Mudam et la Collection Pinault en dialogue, exposition de Marc Chagall, spectacle au Casino 2000

51



CONCOURS

Le dieu des obstacles de Brina Svit
La peau dans tous ses états du Docteur Pierrette Gengoux

52

CARTOON

Pour vos patients souffrant d'une hypertension légère à modérée

ZANIDIP®

lercanidipine

	Prix Public (TVA comprise)
ZANIDIP 10 mg BL 28 - 56 - 98	10,04 € - 15,04 € - 17,70€
ZANIDIP 20 mg BL 28 - 56 - 98	14,48 € - 20,51 € - 24,83€

- ▶ **Même efficacité** que l'amlodipine avec **moins d'effets secondaires** liés à l'oedème¹⁻²
- ▶ **Recommandé** comme **thérapie 'add-on'** pour les patients à risque³



DENOMINATION DU MEDICAMENT ZANIDIP 10 mg / Zanidip 20 mg, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg / 20 mg de chlorhydrate de lercanidipine (correspond à 9,4 mg / 18,8 mg de lercanidipine). Un comprimé pelliculé contient 30 mg / 60 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Zanidip 10 mg : Comprimés jaunes, ronds, biconvexes, sécables sur une face. Zanidip 20 mg : Comprimés roses, ronds, biconvexes, sécables sur une face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Zanidip est recommandé chez les adultes pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La posologie orale recommandée est d'une fois 10 mg par jour, au moins 15 minutes avant le repas. Selon la réponse individuelle du patient, la posologie peut être augmentée à 20 mg. La posologie doit être adaptée progressivement car jusqu'à 2 semaines peuvent être nécessaires avant que l'effet antihypertenseur maximal soit atteint. Zanidip peut être ajouté à la médication de certains patients qui ne réagissent pas suffisamment à un antihypertenseur simple tel qu'un bêta-bloquant (aténolol), un diurétique (hydrochlorothiazide) ou un inhibiteur de l'ACE (captopril ou enalapril). En raison de la courbe dose-réponse abrupte, avec un plateau pour les posologies entre 20 et 30 mg, il est peu probable que l'efficacité augmente encore à une posologie supérieure, tandis que les effets indésirables pourraient augmenter. **Les patients âgés**: bien que les données pharmacocinétiques et les expériences cliniques révèlent qu'aucune adaptation de la posologie quotidienne ne soit pas nécessaire, une attention particulière est souhaitable au début du traitement chez les personnes âgées. **Population pédiatrique**: l'innocuité et l'efficacité de Zanidip chez des enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Pas de données disponibles. **Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique**: au début du traitement de patients atteints de troubles légers à modérés de la fonction hépatique ou rénale, il est nécessaire d'être particulièrement attentif. Bien que le schéma posologique normalement recommandé puisse être supporté par ces sous-groupes, il convient d'être prudent lors d'une augmentation de la dose à 20 mg par jour. L'effet antihypertenseur peut être accru chez les patients atteints de troubles hépatiques et, par conséquent, l'adaptation de la dose doit être envisagée. Zanidip est contre-indiquée chez les patients atteints de troubles hépatiques graves et chez les patients atteints de troubles rénaux graves (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés. **Mode d'administration** Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament: le traitement doit être administré de préférence le matin au moins 15 minutes avant le petit-déjeuner ; ce produit ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche. Décompensation cardiaque non traitée. Angor instable ou infarctus du myocarde récent (moins d'un mois). Troubles hépatiques graves. Insuffisance rénale sévère (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés. Utilisation simultanée avec: inhibiteurs puissants du CYP3A4, ciclosporine, pamplemousse ou jus de pamplemousse. **EFFETS INDESIRABLES Résumé du profil de sécurité** L'innocuité de la lercanidipine à une dose de 10 à 20 mg une fois par jour a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques en double aveugle et contrôlés par placebo (1 200 patients recevant la lercanidipine et 603 patients recevant le placebo) et dans des essais cliniques à long terme contrôlés par un agent actif et non contrôlés sur un total de 3676 patients hypertendus recevant de la lercanidipine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et après commercialisation sont les suivants: oedème périphérique, maux de tête, bouffées congestives, tachycardie et palpitations cardiaques. **Liste récapitulative des effets indésirables** La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Affections du système immunitaire**. Rare: Hypersensibilité. **Affections du système nerveux**. Fréquent: Maux de tête; Peu fréquent: Étourdissements; Rare: Somnolence, Syncopé. **Affections cardiaques**. Fréquent: Tachycardie, Palpitations; Rare: Angine de Poitrine. **Affections vasculaires**. Fréquent: Bouffées congestives; Peu fréquent: Hypotension. **Affections gastro-intestinales**. Peu fréquent: Dyspepsie, Nausée, Douleur abdominale; Rare: Vomissement, Diarrhée; Fréquence indéterminée: Hypertrophie des gencives¹, Effluent péritonéal trouble¹. **Affections hépatobiliaires**. Fréquence indéterminée: Augmentation de la concentration sérique des transaminases hépatiques¹. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**. Peu fréquent: Eruption cutanée, Prurit; Rare: Urticaire; Fréquence indéterminée: Angio-oedème¹. **Affections musculo-squelettiques et systémiques**. Peu fréquent: Myalgie. **Affections du rein et des voies urinaires**. Peu fréquent: Polyurie; Rare: Pollakiurie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**. Fréquent: OEdème périphérique; Peu fréquent: Asthénie, Fatigue; Fréquence indéterminée: Douleurs dans la poitrine. **effets indésirables** provenant de notifications spontanées après la commercialisation mondiale. **Description des effets indésirables sélectionnés** Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'incidence de l'oedème périphérique était de 0,9% avec 10 à 20 mg de lercanidipine et de 0,83% avec le placebo. Cette fréquence a atteint 2% dans l'ensemble de la population étudiée, essais cliniques à long terme compris. La lercanidipine ne semble avoir aucun effet nocif sur la glycémie et le taux de lipides sériques. Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent provoquer des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, la fréquence, la durée ou la gravité des crises augmente chez les patients atteints d'angor existant. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Recordati Ireland Ltd. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Zanidip 10mg: BE185832 - LU 2010010689 - Zanidip 20mg: BE259165 - LU2010010690 **CONDITIONS DE DELIVRANCE** Sous prescription médicale **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 02/2020. **Références**: 1. Lund-Johansen P. et al., Journal of Hypertension 2003; 21: 1003-1010 - 2. Leonetti G. et al., Cohort Study, American Journal of Hypertension; 2002; 15:932-940 - 3. Directives ESH Williams, Mancia et al., J Hypertens 2018;36:1953-2041 and Eur Heart J 2018;39:3021-3104.

Amyloïdose à transthyrétine et place du Vyndaqel®

Le 30 octobre dernier, les laboratoires Pfizer accueillait en visioconférence les cardiologues luxembourgeois pour une présentation du Dr Pierre Troisfontaines, chef du service de cardiologie du CHR de la Citadelle (Liège) à l'occasion du lancement du Vyndaqel®, indiqué dans le traitement de la cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine. Une affection à ne pas manquer au Luxembourg, vu sa prévalence accrue dans la population d'origine portugaise.

Nous avons déjà abordé ce sujet avec le Dr Troisfontaines dans notre édition de juillet 2020. Le Dr Troisfontaines est cardiologue, chef du service de cardiologie au CHR de la Citadelle à Liège, et fort investi dans le domaine de l'insuffisance cardiaque au niveau belge et international.

L'amyloïdose est une maladie systémique liée à des dépôts amyloïdes, pouvant provenir de fragments pré-curseurs des immunoglobulines, comme dans l'amyloïdose AL (Amyloid light-chain), qui constitue une urgence médicale et hématologique, ou de fragments de protéine transporteur, comme dans le cas de l'amyloïdose à transthyrétine, objet de cette présentation. Ces protéines vont s'agréger pour former des fibrilles d'amyloïdes, qui se déposent au niveau de différents organes dont le cœur, mais on observe aussi des dépôts au niveau du foie, du système digestif, du système nerveux, des reins, ou encore des yeux. Ces deux formes représentent plus de 95% de cas d'amyloïdose cardiaque.

Dans les amyloses à transthyrétine, on distingue aussi deux formes: les formes séniles, où l'on ne trouve pas de mutation du gène de la transthyrétine, et les formes héréditaires, autosomiques dominantes, associées à une mutation du gène de la transthyrétine.

Cardiomyopathie infiltrative

Au niveau cardiaque, les dépôts extracellulaires conduisent à une dysfonction cardiaque et in fine à une insuffisance cardiaque. L'enjeu est aujourd'hui d'identifier le plus rapidement possible ces patients afin de pouvoir leur proposer des traitements qui permettent d'éviter l'évolution vers une forme terminale.

Les formes AL sont de réelles urgences médicales, mais toutes les amyloïdoses sont caractérisées par de nombreux retards diagnostiques. Rien d'étonnant, lorsque l'on sait que dans les amyloses à transthyrélines, en fonction du type de mutation, on peut observer des manifestations cardiaques spectaculaires, ou moins parlantes. Ainsi, une des mutations les plus fréquentes, et très fréquemment observée dans des populations d'origine portugaise, est associée à des manifestations neurologiques plus précoces, suivies d'une atteinte cardiaque dans un second temps.

Type sauvage ou «wild type» (wtATTR)

L'amylose de type «sauvage», affecte principalement le sujet âgé, avec une prévalence qui double tous les 5 ans à partir de l'âge de 75 ans. Il s'agit

d'une maladie sous-diagnostiquée qui représente un nombre significatif des cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Il n'est pas rare non plus de poser ce diagnostic chez des patients bénéficiant d'un TAVI, d'où l'importance d'un diagnostic actif pour l'identifier. Ainsi, une bonne stratégie est, chez les patients présentant une sténose aortique et devant bénéficier d'un TAVI, d'approfondir la mise au point avec réalisation d'une scintigraphie osseuse.

Forme héréditaire (hATTR)

Dans le monde, l'hATTR concerne environ 50.000 individus, avec des présentations phénotypiques diverses. On en connaît plus de 120 mutations, mais au Luxembourg une forme fréquente, à laquelle il faut être attentif, est la mutation Val30Met, endémique au Portugal, en Suède et au Japon. La présentation varie fortement selon les patients, et les symptômes peuvent également varier entre les patients d'une même famille.

L'amyloïdose cardiaque en 5 points

- L'amyloïdose cardiaque comprend les amyloïdoses AL et les amyloïdoses ATTR.
- La forme sauvage (wtATTR) pourrait être la forme la plus fréquente, affectant le sujet âgé.
- La forme héréditaire (hATTR) a un phénotype variable, dépendant de la mutation spécifique, et peut inclure polyneuropathie, cardiomyopathie ou un phénotype mixte.
- Les stades avancés sont associés à un pronostic défavorable.
- L'amyloïdose cardiaque est sous-diagnostiquée, et souvent mal diagnostiquée.

Points d'attention en imagerie et au laboratoire

Les caractéristiques typiques à l'échocardiographie sont:

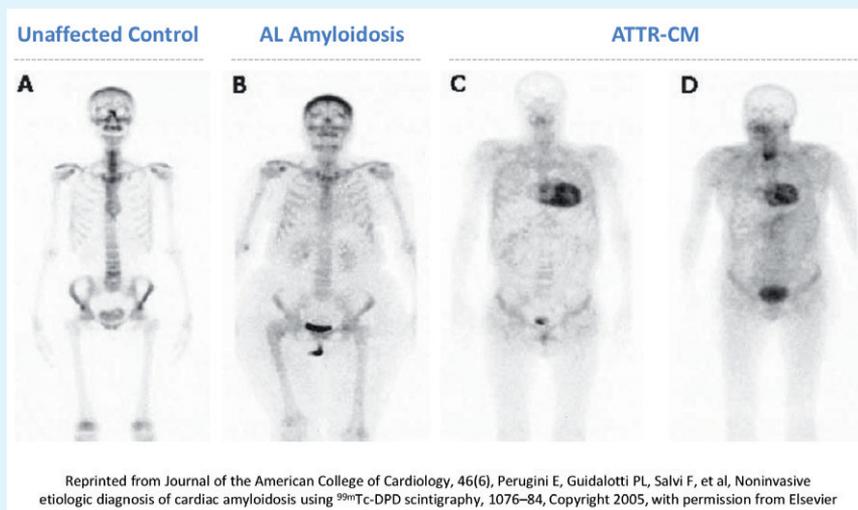
- l'augmentation d'épaisseur de la paroi du ventricule gauche, en l'absence d'autres causes,
- le «mismatch» entre l'écho et l'ECG,
- l'aspect «granité ou hyperscintillant» des parois myocardiques à l'imagerie non harmonique,
- une dilatation des deux oreillettes avec une diminution de la taille de cavité du ventricule gauche, avec diminution du volume éjecté,
- les troubles du strain, l'aspect «en cocarde», ou encore des épanchements péricardiques.

En IRM cardiaque, le réhaussement au gadolinium persistant est classique, avec parfois une accentuation sous-endocardique, d'où l'importance d'associer les radiologues IRM à la stratégie diagnostique.

Les biomarqueurs peuvent être une élévation persistante de la troponine et du NT-proBNP. On recherchera également des chaînes légères pour exclure une amyloïdose AL, en interdisciplinarité avec les hématologues.

Indices devant faire suspecter une amyloïdose ATTR

- Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée.
- Intolérance aux traitements standards de l'insuffisance cardiaque (ACEi, ARBs et bêta-bloquants).
- Discordance entre voltage du QRS et épaisseur de la paroi du ventricule gauche à l'échographie.
- Syndrome du canal carpien ou sténose lombaire.
- Echographie montrant une augmentation d'épaisseur de la paroi du ventricule gauche.
- Dysfonction du système nerveux autonome, y compris plaintes digestives et perte de poids inexpliquée.



Confirmation du diagnostic

Le diagnostic peut être confirmé de manière invasive, par biopsie et typage de l'amyloïde, ou non invasive, grâce à la scintigraphie et au testing pour exclure une amyloïdose AL. Une fixation du technetium au niveau du muscle cardiaque signe en effet le plus souvent une amyloïdose à transthyrétine, de sorte qu'aujourd'hui, il est admis que la scintigraphie, combinée à la biologie sanguine et urinaire de recherche des chaînes légères, permet de diagnostiquer de manière fiable une amyloïdose cardiaque sans devoir recourir à des techniques invasives.

Place du Vyndaqel (tafamidis)

La *Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial* a montré que le tafamidis réduit de manière significative la mortalité toutes causes et les hospitalisations pour cause cardiovasculaire par rapport au placebo. Le tafamidis réduit aussi de manière significative le déclin de la capacité fonctionnelle (mesurée par un test de marche de 6 minutes), ainsi que la qualité de vie (mesurée par le KCCQ-OS). Enfin, le tafamidis s'est avéré bien toléré, avec un profil de sécurité favorable comparativement au placebo.

Le Vyndaqel® est indiqué à la dose de 61 mg une fois par jour, pour les patients adultes atteints de cardiomyopathie ATTR, aussi bien pour la forme héréditaire que pour la forme sauvage. Le Vyndaqel® est également indiqué à la dose de 20 mg une fois par jour, pour le traitement des formes héréditaires hATTR chez les patients adultes présentant une polyneuropathie de grade 1 symptomatique, afin de ralentir l'atteinte neurologique périphérique. ■

Dr R. Dehesbaye,
d'après la présentation du
Dr Pierre Troisfontaines,
le 30 octobre 2020.



Bilan d'une année particulière¹

En temps normal, je m'adresserais à vous à l'occasion de notre traditionnelle réception du Nouvel An et je vous souhaiterais la bienvenue à la 16^e édition de celle-ci. Hélas, les conditions actuelles ne nous permettent pas encore de nous réunir en personne. Et je dis bien «pas encore», car avec le déploiement de la campagne vaccinale, on entrevoit la fin de cette crise se profiler lentement à l'horizon.

C'est une année particulière qui vient de s'écouler et il est inutile de rappeler les efforts que chacun a dû faire, en tant que patron ou en tant que mère ou père de famille. J'aimerais tout particulièrement remercier nos membres qui, à côté des défis professionnels qu'ils ont connus, ont répondu présents lorsque la population avait le plus besoin d'eux.

Dès mi-mars et le début de la crise du coronavirus au Luxembourg, les pharmaciens se sont retrouvés en première ligne; en effet, les patients ont pris d'assaut les officines de nos membres, à la recherche de gel hydroalcoolique et de masques chirurgicaux.

Mais pas seulement, car ils ont été rejoints par la patientèle nécessitant des traitements chroniques et qui avait peur d'une rupture de stock de ses médicaments.

Dossiers gelés

La pandémie de la COVID-19 a gelé les dossiers en cours et le SPL s'est retrouvé confronté dès le début à une situation incertaine, sans aucune visibilité. Avec l'annonce de la fermeture totale des commerces, écoles et services par le Premier ministre et sans attendre les premières instructions du ministère de la Santé, nous avons passé le weekend à rédiger en commun avec le Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne (PGEU) un guide de crise pour informer nos membres des mesures qu'ils devaient prendre dans leurs officines. Nous avons notamment instauré des distances de sécurité, installé des vitres Plexiglas et formé notre personnel. Ensemble, avec nos membres, nous avons su garder notre sang-froid professionnel et nous préparer pour les premières semaines de la pandémie au Grand-Duché.

Cependant, et malgré les bons réflexes, nous avons vécu des semaines difficiles. Nous avons dû gérer notre effectif, qui souvent a été divisé par deux en raison des rotations introduites dans le but de limiter le risque d'une infection de tous nos employés et avons dû faire face à une pénurie de matériel médical. Lors du premier confinement, une véritable course aux masques a eu lieu, tant pour le marché b2b que pour les particuliers. La demande dépassant de loin l'offre, nous avons nous-même fait face à des difficultés pour garantir à nos employés la mise à disposition de masques chirurgicaux. À la suite d'une entrevue urgente, la Direction de la Santé nous a garanti la fourniture de masques pour les employés des officines.

1. Titre et intertitres par la rédaction de Semper Luxembourg



«Le pharmacien, spécialiste du dossier médicamenteux de sa patientèle, n'a d'autre choix que de s'adapter aux avancées technologiques.»

macies ont dû fermer temporairement en raison de quarantaines préventives, nous avons su assurer le fonctionnement des gardes sans disruptions.

En même temps, en dépit de la demande globale, nous avons su assurer que la population nécessiteuse ait accès aux doses de vaccins contre la grippe saisonnière et de vaccins préventifs anti-pneumocoque.

Avec l'instauration d'un nombre limite de patients au sein des officines, nous avons rapidement développé une plateforme de commande en ligne pour nos membres sur notre site web. Les patients ont ainsi pu envoyer leurs ordonnances ou commandes, directement à la pharmacie de leur choix. Ceci a notamment permis de réduire le temps d'attente des patients en officine. Ces mesures prises nous ont permis de continuer à travailler sereinement et d'assurer le suivi des traitements en évitant aux patients de devoir se rendre chez un médecin ou encore d'encombrer les hôpitaux.

Afin d'élargir cette offre, nous nous sommes alliés à la CNS et à l'Associa-

tion de Médecins et Médecins Dentistes (AMMD) pour mettre en place quelques semaines plus tard un système de prescriptions électroniques envoyées par mail sécurisé aux pharmaciens.

La situation sanitaire a contraint le législateur à modifier des lois à un rythme effréné, surtout concernant les ventes de médicaments. Nous avons parfois dû accepter des mesures qui étaient lourdes à avaler pour l'ensemble de la profession. Ces mesures ont néanmoins permis au Grand-Duché de survivre la première année de la crise de la COVID-19. De nombreux projets de loi nous ont été souvent présentés à titre informatif, ou suivant des délais qui ne nous accordaient que quelques heures ou jours pour aviser les textes. Les derniers prévoyaient surtout une aggravation de la situation sanitaire et le législateur s'était donc préparé aux pires éventualités.

Néanmoins, malgré la situation tendue et difficile, le SPL a réussi à ne jamais rompre le dialogue avec les autorités.

Eviter la fermeture et maintenir le dialogue

La priorité du Syndicat était d'éviter à tout prix une fermeture des officines, et je suis vraiment fier des efforts prestés par tous mes confrères et consoeurs. Même si quelques phar-



COUR DES
COMPTES
EUROPÉENNE

Cour des comptes européenne (Luxembourg)

Ophthalmologue

La Cour lance une procédure de recrutement pour un(e) médecin spécialisé(e) en ophtalmologie qui sera chargé(e) d'effectuer des examens oculaires périodiques pour l'ensemble du personnel. Le contrat attribué sera partagé avec la Banque européenne d'investissement (BEI) et couvrira donc également son personnel. L'ophtalmologue exercera au service médical de la Cour à Luxembourg.

Conformément aux articles 5 et 123 du régime applicable aux autres agents (R.A.A.), le/la médecin sélectionné(e) sera engagé(e) comme conseiller spécial pour une durée d'un an, renouvelable. Le volume de prestations à fournir dans le cadre de ce contrat est estimé à environ six heures par semaine de travail pour couvrir les besoins de la Cour, et à huit heures par semaine de travail pour couvrir ceux de la BEI.

Pour plus d'informations, veuillez consulter <http://bit.ly/ECAOffresemploi>



Vers une relocalisation en Europe?

En parallèle, il nous incombe aussi de tirer les bonnes conclusions de la gestion de crise et d'éviter de répéter les erreurs en cas d'une nouvelle pandémie. Cette crise a le triste mérite de confronter les décideurs politiques à l'importance de relocaliser en Europe la production du matériel de santé. Afin de minimiser le risque de contamination au sein des officines, nos membres ont dû s'appuyer sur les nouveaux outils technologiques qui étaient à leur disposition, avec notamment la plateforme eSANTÉ. Le développement de ce portail visant à faciliter les procédures entre les professionnels de santé a été fortement accéléré durant la crise. Il importe de développer cet outil encore dans un futur proche.

Mais nous devons aussi porter notre regard vers le futur et ne pas oublier de faire avancer les dossiers phares du SPL qui ont été mis en retrait durant

«Les pharmacies sont un élément clé du secteur de la santé au Luxembourg et doivent être vues de façon pareille par le législateur.»

l'année 2020. Avancées techniques, vieillissement de la population, nouvelles menaces pour la santé, ruptures de stock récurrentes...

Autant de facteurs non liés à la pandémie qui mettent sous pression nos systèmes de santé et poussent au changement; l'officine ouverte au public n'échappera pas à une évolution nécessaire. Le pharmacien, spécialiste du dossier médicamenteux de sa patientèle, n'a d'autre choix que de s'adapter aux avancées technologiques.

Autrefois essentiellement distributeur de médicaments, le pharmacien devient aujourd'hui l'interlocuteur clé pour la patientèle, disponible 24 sur 24, avec une relation avec le patient encore plus renforcée par la crise que nous venons de vivre.

Blistérisation... et rémunération

Afin de nous aider à définir le futur de l'officine au Luxembourg, nous avons commencé en 2019 la rédaction du livre blanc de la pharmacie. Celui-ci émane directement de nos membres, lesquels, par des groupes de travail, ont pu collaborer à définir les évolutions à envisager dans un futur proche. Ce *vision paper* nous permettra de développer concrètement des pistes, telles que la généralisation de la blistérisation en ambulatoire, la mise en place de services pharmaceutiques et le développement des outils digitaux au sein de l'officine.

La mise en place de la procédure de blistérisation et sa prise en charge par la CNS qui nous a coûté beaucoup de nerfs et de temps, a néanmoins mis

en lumière les difficultés auxquelles nos initiatives sont confrontées. Tout service presté implique une rémunération des professionnels de santé participants et la prise en charge du coût est cruciale.

L'enjeu consiste donc non seulement à mettre en place de nouveaux services au sein des pharmacies, mais aussi de s'assurer de leur reconnaissance par les acteurs politiques. Que ce soit en raison de l'impact desdits services sur l'efficacité des traitements, la prévention des risques ou encore l'optimisation des dépenses de santé.

La crise COVID-19 a par exemple démontré la plus-value de la blistérisation pour limiter le risque de contamination. Hélas, seule la blistérisation des patients hébergés en maisons de soins est remboursée par la Caisse Nationale de Santé. En tant que Syndicat nous réclamons que la prise en charge soit aussi garantie pour les patients traités en ambulatoire. Les pharmacies sont un élément clé du secteur de la santé au Luxembourg et doivent être vues de façon pareille par le législateur.

Nous espérons pouvoir nous faire entendre auprès de la classe politique, qui avec la mise en place du Gesondheitsdësch a montré sa volonté de préparer proactivement, avec les acteurs concernés, l'avenir de la santé au Luxembourg. ■

Alain de Bourcy
Président du Syndicat des
Pharmaciens luxembourgeois



Syndicat des Pharmaciens
luxembourgeois asbl

ENCAISSEZ FACILEMENT VOS HONORAIRES À DISTANCE

Grâce à Saferpay Secure PayGate, vous pouvez facilement générer des liens de paiement et les inclure sur vos mémoires d'honoraires ou bien les transmettre par e-mail à vos patients. Le paiement s'effectue par carte bancaire en quelques clics sur une page de paiement sécurisée hébergée par SIX Payment Services en ligne. Il s'agit de la solution idéale pour le règlement des consultations à distance.

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

worldline.com
six-payment-services.com

Enseignement Médical à l'Université du vers un "Campus Santé" ?

Le 2 décembre 2020, une présentation sur la formation médicale aux Hôpitaux Robert Schuman (HRS) et à l'Université du Luxembourg a été donnée en visioconférence depuis le campus Belval. Revenons sur la présentation du Pr Gilbert Massard, Directeur de l'enseignement médical à l'Université du Luxembourg qui a présenté avec son équipe les différentes formations actuellement offertes dans le domaine de la médecine et celles prochainement proposées en 2021.

Céline Buldgen



Si les études médicales au Luxembourg sont liées à une longue tradition du diplôme de 1^{ère} année, le modèle luxembourgeois a pourtant fait ses preuves depuis plus d'un demi-siècle.

L'Université du Luxembourg compte 100 inscriptions par année.

Cinquante-deux étudiants peuvent s'inscrire en 2^{ème} année à l'étranger (34 en France, 15 en Belgique et 3 en Allemagne). Approximativement, 40 étudiants luxembourgeois/an partent d'emblée à l'étranger après avoir fait leur baccalauréat.

Pr Massard: «Avec le développement d'un Bachelor en médecine et d'études universitaires spécialisées en médecine à l'Université du Luxembourg, nous espérons augmenter le nombre de jeunes médecins exerçant dans le pays à moyen terme et ainsi contribuer à la pérennisation de l'approvisionnement en médecins au Grand-Duché. Il s'agit d'une véritable question de Santé publique.»

Trois raisons ont été évoquées par le Pr Massard pour expliquer l'urgence de la situation:

1. Une démographie médicale défavorable au Luxembourg. Sur 1.780 docteurs en médecine, 44% ont plus de 55 ans.
2. Une demande de soins croissante. Celle-ci est principalement liée à une augmentation constante de la population au Luxembourg, une augmentation progressive de l'espérance de vie, ainsi qu'à une diminution du temps de travail des médecins (notamment des jeunes médecins qui privilégient un meilleur équilibre entre vie privée et vie professionnelle).
3. Une menace pour l'accès aux universités à l'étranger. «Il y a quelques années maintenant, les universités belges ont poussé l'alarme, en disant que ce n'était pas au contribuable belge à payer la formation des médecins luxembourgeois. On entend un peu un discours similaire aujourd'hui dans la région du Grand-Est en France en ce qui concerne la formation des soignants aspirés par

le marché du travail luxembourgeois. Le Luxembourg reste un peu trop dépendant des pays étrangers, et c'est finalement une excellente initiative que le Grand-Duché puisse prendre en charge au moins une partie de la formation de ses médecins et de ses infirmiers.», commenta le Pr Massard.

Mais c'est sans compter sur le fait que de nombreux étudiants qui obtiennent leurs diplômes à l'étranger sont tentés de rester dans le pays où ils ont fait leur formation.

Tout le monde se pose donc cette question: pourquoi l'Université du Luxembourg ne propose-t-elle pas un cursus complet en médecine vu que la Formation Spécifique en Médecine Générale fonctionne au Luxembourg ? La réponse du Pr Massard est excessivement simple: «Si on prend le risque de créer d'emblée un cycle de 6 années et que cela ne fonctionne pas, on sera bien embêté. Et ce d'autant plus qu'au bout de la 6^e année, il faut quand même arriver à caser les jeunes

Luxembourg:



Bachelor's degree en Medecine

En ce qui concerne les conditions d'admission au Bachelor, le Pr Massard expliqua: «La particularité que nous a demandé le gouvernement c'est de garder cette possibilité de partir à l'étranger après la première année, de sorte que nous avons une année commune pour ceux qui restent à Luxembourg et ceux qui, comme précédemment, partent en France, en Allemagne ou en Belgique. Un examen concours sera organisé à la fin de la première année. Les étudiants seront classés du premier au dernier et pourront choisir l'université où ils voudront poursuivre leurs études. Ce système simplifie le fonctionnement. D'une part, cela aurait été compliqué d'organiser deux curriculums en même temps. D'autre part, les critères d'admission ont toujours existé.»

«L'Université du Luxembourg est à la recherche de consoeurs et de confrères désireux de devenir tuteurs pour les étudiants de 2^e et de 3^e année du Bachelor.»

Pr Gilbert Massard

diplômés du master en médecine dans des parcours de formations de spécialités différentes, et plus particulièrement pour celles qui ne sont pas proposées au Luxembourg. Et si cela n'est pas négocié à l'avance, cela risque d'être extrêmement difficile. C'est pourquoi nous préférons construire un étage après l'autre même si le toit a déjà été installé. Commencer d'abord avec le Bachelor me semble être une sage décision.»

Si l'Université du Luxembourg a la possibilité de former des professionnels de la santé, elle a cependant besoin d'entretenir un partenariat étroit avec les quatre hôpitaux du pays. Pr Massard: «Nous avons besoin des consoeurs et des confrères pour assurer la formation pratique de nos étudiants, et ce dès la deuxième année du

Bachelor. C'est pour cette raison que nous sommes très contents de constater que cette formation pratique est déjà bien enracinée dans le pays. Cette grande expérience et expertise dans le domaine de la formation pratique obtenue par l'encadrement d'étudiants inscrits à l'étranger et venant faire des stages dans les hôpitaux Luxembourgeois va être très bénéfique pour notre projet de formation des médecins au Grand-Duché. (...) Les deux années qui vont arriver maintenant sont absolument capitales. Si nous arrivons à matérialiser cet enracinement de l'Université du Luxembourg dans le monde hospitalier, nous aurons gagné la partie... et peut-être même que nous arriverons à convaincre le futur gouvernement d'introduire plus rapidement que prévu le cadre légal du master en médecine.»

Les critères d'admission du Bachelor sont:

- Bilinguisme franco-allemand niveau C1.
- Examen de fin d'études classique «scientifique».
- Notes des 3 dernières années du secondaire dans les branches scientifiques/mention au bac.
- Lettre de motivation.
- Examen d'admission ? À déterminer encore.

Pour la FSMG

- Être diplômé des «études de base en médecine», c-à-d bachelor et master ou équivalent.
- Bilinguisme franco-allemand de niveau B2.
- Avoir obtenu une autorisation d'exercice par le ministère de la Santé.
- Avoir réussi l'examen d'admission (teste les connaissances médicales et l'aptitude linguistique).

La 1^{ère} année du Bachelor est commune avec des capacités de formation limitées à 125 étudiants. **En 2^e année, 77 places sont disponibles:** 25 au Luxembourg, 34 en France, 15

en Belgique et 3 en Allemagne. «Le programme d'enseignement théorique et clinique du Bachelor a été validé par le Conseil de gouvernance en mars 2020. Pour la première année du Bachelor, nous sommes bien évidemment tributaires des universités partenaires qui prennent les étudiants en 2^e année. C'est pourquoi nous avons réussi à reculer tout ce qui est sciences un peu plus complexes et sciences fondamentales vers le premier semestre et à médicaliser légèrement la matière dès le 2^e semestre, avec notamment des cours dédiés à l'introduction à l'imagerie médicale en physique ou à la connaissance des médicaments.», précisa le Pr Massard.

Focus sur la composition du programme de formation:

B1: Common Program, Médicalisation des programmes

B2: Modules linéaires: génétique - immunologie/Santé publique/Compétences transversales, Modules par appareil

B3: Modules linéaires: microbiologie/Médecine légale/Compétences transversales, Modules par appareil

Pr Massard: «La structure qui a été choisie est une structure ordinaire. En nous inspirant un peu du modèle français, nous avons tout d'abord créé des modules «appareil par appareil». Pour l'appareil digestif, par exemple, il est prévu de faire des rappels anatomiques en vue d'insister sur la physiologie, d'introduire des notions de physiopathologie, et puis, surtout, d'enseigner la sémiologie (clinique, biologique et radiologique) de manière plus intensive afin que les étudiants puissent prendre en charge des patients lorsqu'ils arriveront en stage de 2^e cycle. Nous avons ensuite prévu des modules qui sont considérés plutôt comme linéaires parce qu'ils vont s'étendre sur les deux années. Ces premiers mois de 2021 vont nous permettre d'orchestrer tout cela.»

Ce qui est prévu pour les autres semestres:

Semestre 3: Module d'enseignement

transversal appareil digestif, Module d'enseignement transversal cardio-respiratoire, Stage de soins d'urgence, Anatomie sur le vivant, Stage de sémiologie, Techniques de labo: anapath, bio mol, etc.

Semestre 4: Microbiologie 1, Microbiologie 1 TP, Module d'enseignement transversal hormonologie-reproduction-nutrition, Module d'enseignement transversal rein et voies urinaires, Radioanatomie, Simulation, Stage de sémiologie...

«Les exercices de simulation permettent aux étudiants de s'entraîner sur un patient fictif qu'ils doivent ausculter. Ils ont également la possibilité de s'entraîner sur des mannequins pour apprendre à suturer, à placer une voie veineuse ou une sonde urinaire, etc.», précisa le Pr Massard.

Semestre 5: Microbiologie 2, Module bioclinique biopathologie, Module bioclinique action des médicaments, Compétences transversales, Stage hospitalier en médecine, Stage hospitalier en chirurgie, Radioanatomie, Simulation...

Pr Massard: «Nous avons prévu un module de stage en médecine générale qui sera couplé à un stage en cabinet de médecine générale. Après tout, on ne peut pas choisir une spécialité que l'on ne connaît pas. Le but étant que les étudiants aient vu un maximum de spécialités différentes avant de quitter le Luxembourg.»

Semestre 6: Microbiologie 3, Pathologie cardiovasculaire, Pathologie neurologie-neurochirurgie, Stage de pré-externat, Exercices d'imagerie, Simulation...

MASTER'S DEGREE:

Partenariat avec les pays voisins:

- France: certitude de pouvoir caser les 25 étudiants (décret 4/1/19).
- Belgique: probable (3-6 étudiants); accord des doyens, mais en attente d'un accord inter-état.
- Allemagne: 0.
- Autres ?

Quels avantages à l'Uni ?

Les avantages en faveur du choix de l'université du Luxembourg sont:

- **Faibles effectifs.**
- **Proximité par rapport aux professeurs:** Cours d'appoint au 2^{ème} semestre, Documentation en ligne, Q/A facilité, Tuteur.
- **Offres spéciales** (exemples: Journée de coaching mental, Journée d'information sur la santé sexuelle - Partenariat CESAS).
- **Ambiance internationale.**
- **Outils pédagogiques:** Luxembourg Learning Centre, Medical Consortium Luxembourg.
- **Insertion précoce dans la pratique médicale:** avec la création de l'Unité de simulation «SimUL» (comportant trois salles: Task Training Suite, Virtual Reality Simulators Suite, Virtual Hospital Suite).

Le Pr Massard l'affirma: «Les étudiants de master ou en voie de spécialisation des universités étrangères qui sont accueillis en stage dans les hôpitaux du Luxembourg seront également les bienvenus pour venir s'exercer dans ces salles. Lorsque nous serons prêts à démarrer au mois de septembre, nous organiserons les roulements et trouverons un arrangement avec les hôpitaux.»

- **Autres salles:** Amphithéâtre des Sciences de la Vie, Salle d'anatomie, salle informatique des Sciences de la Vie.

3^{ème} Cycle: Formation de spécialistes

La chambre des députés a voté une loi en date du 21 juillet 2020 pour l'organisation d'études spécialisées dans le domaine de l'oncologie, de la neurologie et de la médecine générale à l'Université du Luxembourg pour la prochaine rentrée académique. La Formation Spécifique en Médecine Générale (FSMG) existe depuis 2004. Elle sera intégrée entièrement dans l'offre de l'Université du Luxembourg à la rentrée 2021.

«Le développement des études universitaires de médecine au Luxembourg permettra de resserrer encore davantage les liens entre l'Université du Luxembourg et les quatre hôpitaux du pays, et le réseau des médecins généralistes.»

Pr Gilbert Massard

Vu les besoins croissants du Luxembourg dans les domaines de la détection, de la prise en charge et du traitement des maladies cancéreuses et neurologiques (neurodégénératives), il a été prévu d'offrir une formation d'oncologie et de neurologie (d'une durée de 5 ans).

D'autres études spécialisées verront certainement le jour en parallèle avec la recherche faite au Luxembourg et en fonction des besoins sanitaires nationaux.

Autres développements

Il existe actuellement une forte pression pour aller vers une **universitarisation des professions de santé**:

- Bachelor en soins infirmiers, avec spécialisation (chirurgie, anesthésie, psychiatrie, pédiatrie), Management: Enseignement (professions de santé, patients) et Assistant de recherche, Autres professions: Maïeutique, Kinésithérapie, Technicien de laboratoire.

Le développement Professionnel Continu est une autre priorité pour l'Université du Luxembourg. «*La formation continue n'est pas encore obligatoire au Luxembourg, mais cela nous permet quand même de réfléchir à des formations que l'on peut proposer. Et je pense qu'il est temps de rebondir sur un accord de coopération centré sur le Medical Training Centre (MTC) de l'hôpital du Kirchberg, qui a été signé entre les Hôpitaux Robert Schuman, l'Université du Luxembourg et le Centre Hospitalier de Luxembourg. Le MTC propose une formidable installation, qui peut compléter notre offre de formation en s'articulant avec l'uni-*

té de simulation de l'Université du Luxembourg.»

Les enjeux qui se cachent derrière:

- Formations aux techniques innovantes et aux nouvelles stratégies thérapeutiques.
- Certificats universitaires de compétence: Pédagogie médicale, Médecine de la douleur, Arthroscopie, Echographie thoracique.
- Qualité, sécurité et pertinence des soins.
- Accréditation Ministère de la santé.
- Recertification MMD, Collège médical.

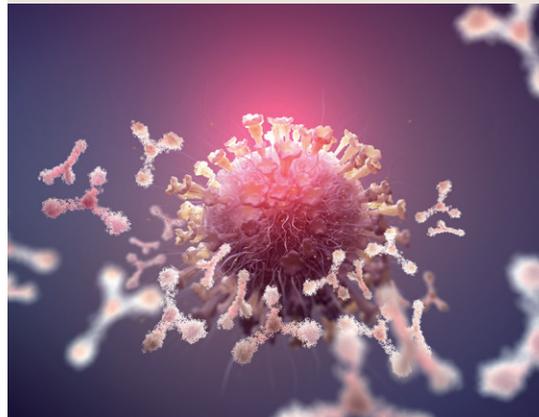
Perspectives

Le Pr Massard défend l'idée d'un «campus santé» au Grand-Duché, et il en est convaincu: le Luxembourg pourrait y arriver.

Actuellement, les besoins de l'uni. lu sont de trouver des enseignants et des maîtres de stage. L'Université du Luxembourg est en effet à la recherche de tuteurs et d'experts pour les cours et travaux dirigés, l'Unité de simulation – anatomie sur le vivant, la Radio-anatomie et la sémiologie radiologique, les stages de sémiologie (à l'hôpital, en cabinet) et le stage de pré-externat. L'utilisation d'une check-list permettra de recenser au cours des prochains mois les maîtres de stage accrédités, les professionnels qui ont des titres académiques (PhD, Habilitation, etc) ou une expérience antérieure (CCA-AH p.ex.) ou tout autre professionnel de la santé motivé à participer à ce projet.

Enfin, des séminaires de pédagogie médicale sont en cours de préparation et seront organisés à la rentrée de septembre 2021. ■

REGULATORY



Développement des anticorps monoclonaux dans le traitement de la COVID-19

Mécanismes d'action potentiels, développement, état des lieux, compatibilité avec la vaccination...

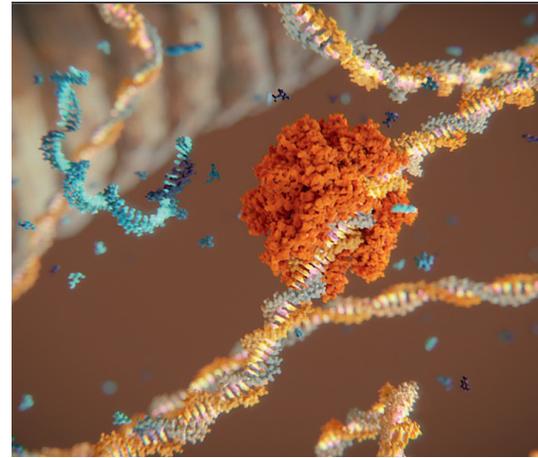
...A LIRE EN PAGE 26

Votre partenaire en formation continue

AstraZeneca

L'interférence par ARN: une avancée pour les patients atteints de maladies rares

L'interférence par ARN constitue une classe prometteuse de médicaments qui pourrait offrir de nouvelles perspectives à de nombreux patients atteints de maladies graves ou rares. Explications de Julien Patris et Sébastien Tilleux, respectivement Country Business Lead et Benelux Medical Lead d'Alnylam.



Joris Hendrickx

▲ L'ARNm est une copie d'une portion de l'ADN correspondant à un ou plusieurs gènes.



Julien Patris

Country
Business Lead
BeLux
Alnylam



Sébastien Tilleux

Benelux
Medical Lead
Alnylam

déjà à l'époque pour une application clinique de l'ARNi.»

«L'intérêt pour ce phénomène s'est accentué en 2001, lorsque la revue 'Nature' a publié des résultats confirmant le principe de silençage du gène par siRNA (*small interfering RNA*) chez les mammifères.»

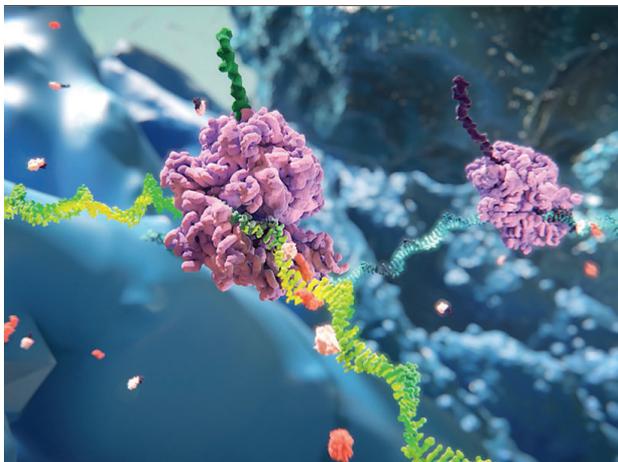
J.P.: «Nous possédons aujourd'hui trois médicaments autorisés, et nous pouvons réellement parler d'une nouvelle catégorie de médicaments.

L'interférence par ARN

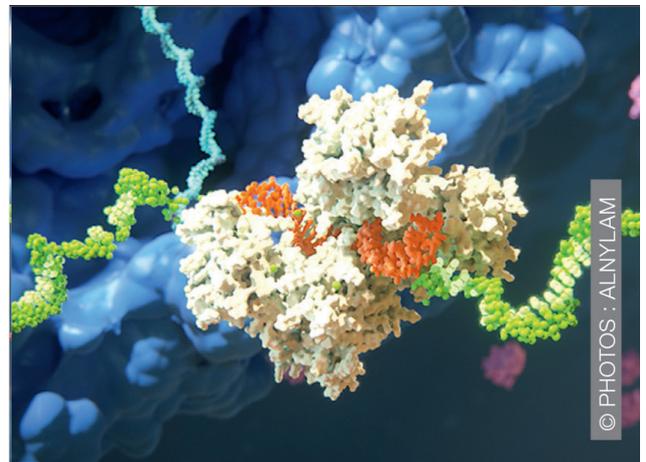
Julien Patris: «Alnylam a été fondée à Cambridge en 2002, avec une vision et un seul objectif: convertir une découverte scientifique majeure récompensée par le prix Nobel de médecine, à savoir l'interférence par

ARN (ARNi), en un nouveau type de médicaments.»

Sébastien Tilleux: «Le phénomène biologique appelé ARNi a été observé pour la première fois en 1990 sur des végétaux. Le prix Nobel de 2006 témoigne du grand intérêt qui existait



▲ Les protéines sont à la base de tous les processus cellulaires, dont ceux impliqués dans les maladies.



▲ L'ARNi permet le silençage d'un gène en détruisant son ARNm.

«L'ARNi est une avancée qui a permis de repousser les limites du développement de médicaments.»

Ils sont le fruit de 18 années de recherche et de plus de 3,5 milliards d'euros investis dans ces recherches. Et il y a encore beaucoup de travail.»

S'attaquer aux causes de la maladie

S.T.: «Bon nombre de maladies graves et potentiellement mortelles sont provoquées par la présence de protéines pathogènes ou simplement défectueuses. L'ARNi est un mécanisme naturel des cellules permettant de freiner la formation de protéines produites par l'ARN messager (ARNm).»

«L'ARNi est non seulement une avancée pour notre compréhension de la régulation des gènes au niveau de nos cellules, mais elle a aussi permis de repousser les limites du développement de nouveaux médicaments.»

J.P.: «Alors que les médicaments existants agissent sur les effets des protéines pathogènes, les traitements ARNi fonctionnent en amont de ces mécanismes en ciblant la cause de la maladie et en inhibant la production de ces protéines pathogènes.»

Focalisation sur les maladies rares aux besoins médicaux non satisfaits

S.T.: «Notre technologie nous permet d'aider des patients présentant d'importants besoins médicaux non satisfaits qui peuvent avoir un effet dévastateur sur leur espérance et leur qualité de vie.»

J.P.: «Le modèle d'innovation d'Alnylam montre bien l'importance de l'innovation

face aux maladies rares et son influence positive sur l'innovation médicale de manière générale.»

«Nous avons des programmes de recherche sur les maladies cardiovasculaires et les troubles du métabolisme, les maladies infectieuses et, depuis peu, les maladies du système nerveux central et du système oculaire, et même la COVID-19.»

La Belgique, moteur essentiel de la recherche

J.P.: «Ces dernières années, grâce à son expertise médicale et scientifique, la Belgique est devenue de plus en plus importante pour nos essais cliniques.»

«Nous entretenons de nombreuses collaborations avec des centres d'expertise belges et d'autres partenaires, dont une quinzaine d'hôpitaux.»

S.T.: «Nous travaillons aussi en étroite collaboration avec les pouvoirs publics pour faire en sorte que nos thérapies soient proposées aux patients le plus rapidement et avec le moins d'obstacles possible.»

«C'est essentiel, vu qu'elles couvrent des maladies graves pour lesquelles peu de traitements sont disponibles.» ■

Adapté d'après MediaPlanet

EN COLLABORATION AVEC



www.alnylam.com/
alnylam-luxembourg-french/
info@alnylam.lu

Letz be healthy



Pour votre salle d'attente

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



Pour vos patients

Letz be healthy est associé au site internet letzbehealthy.lu, dédié à l'information et à l'éducation du patient, développé en synergie avec les pharmaciens, les sociétés savantes de médecins et tous les autres acteurs de la santé au Luxembourg.

www.letzbehealthy.lu



La compression veineuse: un art oublié

La Société Luxembourgeoise des Plaies et Cicatrisations (SLPC) organisa le 24 novembre 2020 une conférence dédiée à la compression veineuse et aux soins de plaies chroniques, qui fut donnée par le Dr Daniel Manzoni, chirurgien vasculaire du Groupe Chirurgical Kirchberg des Hôpitaux Robert Schuman (HRS). Ancien Résident à la Clinique et Polyclinique de Médecine Vasculaire du Centre Universitaire du Coeur et Vasculaire UKE de Hambourg, le Dr Manzoni apporta toute son expertise et son expérience dans le domaine.

Céline Buldgen

Une plaie est qualifiée de «chronique» lorsque le délai de cicatrisation dépasse plus de 3 mois. Les conséquences pour les patients sont importantes : douleur, qualité de vie réduite, mobilité limitée et retrait social.

En Allemagne, environ 2,7 millions de patients sont atteints de plaies et parmi ceux-ci, 800 000 patients ont des plaies chroniques.

Dr Manzoni: «Si les pansements coûtent assez cher et sont très peu

remboursés par la Caisse nationale de santé (CNS) au Luxembourg, la gamme des pansements ne cesse pourtant de s'étoffer et les pansements gagnent de plus en plus en qualité. En réduisant la durée d'une plaie chronique, nous sommes certains de pouvoir aider les patients et de faire des économies au secteur de santé.»

Il ajouta: «Rappelons que 72% des plaies chroniques sont liées à un ulcère veineux. En tant que chirurgien vasculaire, je peux aider 80% de ces

patients. Pour prendre en charge les 20% de patients restants, une bonne collaboration entre les chirurgiens vasculaires, les angiologues et les dermatologues est indispensable.»

Avant de commencer les soins de plaie avec des pansements chers, le Dr Manzoni rappella l'importance de prescrire au patient des examens (échographie, oscillographe, frottis, biopsie,...) et d'établir un vrai diagnostic.

«Le plus important quand on fait le soin d'une plaie chronique est de vérifier si quelqu'un a regardé la plaie (le plus souvent, ce sera le chirurgien vasculaire car il peut généralement réduire l'évolution de la plaie) et si un diagnostic a été établi. À Hambourg, lors de chaque admission d'un patient avec une plaie chronique, nous vérifions à chaque fois de nombreux items. Une analyse complète de la

plaie était en effet réalisée avant de faire les pansements dans le but de bien connaître la plaie chronique et de la traiter correctement.», précisa-t-il.

La compression

Lors de son exposé, le Dr Manzoni a bien insisté sur le fait de traiter d'abord la cause de la plaie: «L'insuffisance veineuse doit être traitée avec une compression ou une chirurgie des veines. Il est possible également d'améliorer un peu la situation en mobilisant le patient. Pour l'ulcère en lui-même, il faut naturellement avoir le bon pansement et les bons produits pour que cette plaie puisse guérir à condition de vérifier que la cause de la plaie soit bien partie. Je vois en effet beaucoup de patients qui ont des plaies depuis plusieurs mois et n'ont pas de compression...»

Le Dr Manzoni a également mentionné le fait que l'on pouvait déjà aider 80% des patients qui ont une plaie chronique en utilisant uniquement la compression. Même si selon lui, «la compression combinée à une chirurgie des veines est encore mieux lorsque le patient présente un ulcère veineux provenant d'une insuffisance veineuse sous-jacente.»

Pourquoi faire une compression ?

L'objectif de la compression est de pouvoir exercer une pression constante et localisée sur toute la jambe. Dr Manzoni: «Grâce à la compression, nous pouvons réduire le diamètre de la veine dilatée et ainsi améliorer la fonction des valves. La jambe se dégonfle peu à peu. L'oxygène tissulaire s'améliore. L'évolution de la plaie s'améliore.»

«Une plaie chronique n'est pas toujours liée à un ulcère veineux même si il s'agit de la cause la plus fréquente.»

Dr Daniel Manzoni



«La prescription de séances de drainage lymphatique requière le port des bas de contention après chaque séance.»

Dr Daniel Manzoni

Indications et contre-indications

Outre l'ulcère veineux, il existe d'autres indications à l'usage de la compression.

Dr Manzoni: «Pour les plaies chroniques, j'utilise souvent - et presque toujours - la compression même si l'oedème ne vient pas d'une insuffisance veineuse. Une plaie chronique qui persiste depuis des mois est toujours liée à une jambe oedémateuse. Si on peut réduire le suintement de la plaie et la macération qui en découle grâce à la compression qui diminue l'oedème, on aide cette jambe. Par ailleurs, il existe d'autres indications de la compression mais qui concernent moins la plaie chronique.»

Les contre-indications formelles sont:

- L'insuffisance cardiaque décompensée. Dans ce cas, toujours demander l'avis du cardiologue avant de commencer un traitement par compression.
- Le trouble artériel sévère. «Le risque de nécrose et d'amputation est bien réel. C'est pourquoi je revendique fortement - en cas d'ulcères mixtes (artériels et veineux) - d'optimiser la phase artérielle autant que possible pour pouvoir faire une compression adéquate. Un trouble artériel s'avère être une contre-indication jusqu'à ce la situation artérielle s'améliore.», souligna le Dr Manzoni.

Classes de compression

Il existe plusieurs classes de compression veineuse. Dr Manzoni: «La classe II est le plus souvent utilisée, notamment en cas d'insuffisance veineuse avec présence de grandes varices, voire même de plaies. La classe III est recommandée à condition de persuader le patient de mettre la compression. Si le patient souffre encore plus avec la compression ou si il ne la met pas, cela n'a aucun intérêt. La première phase de la compression est toujours celle qui est la plus douloureuse. Il est dès lors intéressant d'hospitaliser le patient lors de la première semaine de compression afin de le mettre sous antalgiques très puissants. Lorsque le patient commence à vivre beaucoup mieux la compression, il peut sortir de l'hôpital. Il convient donc toujours de voir avec le patient s'il supporte la compression.»

Précisons qu'il vaut mieux privilégier les bandes de compression et les pansements de compression aux pansements à pâte de zinc pour faire une compression.

Pour exercer une pression constante, l'une des astuces est que la largeur de la bande ne soit pas plus grande que le diamètre.

Sont à proscrire pour les soins de plaies chroniques:

- Antibiotiques locaux
- Tous les colorants: mercurochrome, Rivanol
- Le permanganate de potassium, l'iode et le vert brillant
- La pâte de zinc
- Le sucre et le glucose
- Les pansements au miel
- L'eau oxygénée

En cas d'ulcère veineux, il est recommandé que les bandes soient mises pendant 24 heures et qu'elles soient ensuite changées.

Le Dr Manzoni donna quelques conseils pour le maintien des bandes: «L'idéal est de demander au patient de surélever sa jambe ou de prendre une douche froide avant de faire le pansement pour que la jambe puisse dégonfler et que la compression ne soit pas trop forte. Il est possible de mettre de l'ouate en-dessous de la bande de compression pour étaler la pression exercée. Il est important également que les bandes commencent à la base des orteils et vont jusqu'aux genoux. Il est nécessaire de bien commencer avec deux bonnes bandes sur la même place au niveau du pied pour ne pas que cela ne se défasse. Il ne faut pas hésiter non plus à fixer les bandes avec les attaches.»

Le matériel de compression

Il est possible d'utiliser:

- Un pansement au mollet: il doit être assez fin.
- Une crème: indispensable pour protéger un peu la peau autour de la plaie chronique.
- Du jersey: utile pour protéger la peau du pansement.
- De l'ouate: pour matelasser le tout.
- Des pansements croisés (ne sont plus recommandés à l'heure actuelle).
- Des bandes Pütter.
- Des nouveaux pansements. Pour

«Faisons en sorte d'appliquer le bon traitement à chaque phase de la plaie.»

Dr Daniel Manzoni

une compression de classe II, le Dr Manzoni recommande le pansement Urgo K2 (existe sous forme de pack, prêt à l'emploi). «Le point rond dessiné sur le dessus du pansement est un bon moyen pour voir si la pression exercée sur la jambe est idéale. Ces pansements sont efficaces et tiennent bien mais leur prix reste élevé. Or, il faut savoir que la CNS octroie le remboursement de seulement 8 pansements par année/patient. Ces pansements coûtent assez cher pour les patients qui doivent dès lors les acheter eux-mêmes après 8 jours lorsque la plaie chronique suinte énormément au début. Le remboursement par la CNS est également limité pour les bandes brunes. Idéalement, il faudrait voir comment optimiser ces remboursements au sein de la CNS.», commente le Dr Manzoni.

- Le polyester.
- Les bas de contention. Dr Manzoni: «Si le patient dit qu'il met ses bas et qu'il revient toujours avec une plaie, il faut faire une anamnèse du traitement des bas. Le cas où le patient n'en prend pas correctement soin, il est nécessaire de l'informer de ne pas les mettre dans la machine à laver. L'idéal est de les laver à la main. Les lessives agressives sont à proscrire car elles détruisent l'élasticité des bas. Ceux-ci peuvent être mis dans le sèche-linge. Il n'est pas recommandé de les mettre sécher sur le radiateur, ni de les repasser.»

Autres recommandations sur le port des bas de contention:

- Une compression veineuse de classe II est recommandée en cas d'ulcère veineux traité ou d'insuffisance veineuse que l'on ne peut plus traiter ou qui est à la fin du traitement. Le patient met le bas le matin quand il

se lève et il le garde jusqu'au moment du coucher.

- Les bas de classe III (deux bas l'un sur l'autre). Le patient a ainsi une compression durant la nuit, qui est sur le pansement. Il peut mettre le deuxième bas dessus pour faire sa classe III et cela ne fait pas rouler le pansement. «Par ailleurs, il est possible de mettre des compressions un peu plus hautes. Cela fonctionne vraiment bien de mettre des bas sur des bas. Si vous voulez essayer une classe IV pour voir si le patient supporte, vous pouvez lui prescrire deux classe II, l'un sur l'autre.», ajouta le Dr Manzoni.

Le Vadoplex, une machine qui fait de la compression

Ses points forts:

- Améliore la circulation sanguine. Les indications sont multiples: lymphoedème, lipœdème, ulcère à la jambe, insuffisance veineuse, prévention du risque thrombo-embolique, syndrome post-thrombotique, mal perforant plantaire, etc.
- Simple d'usage.
- Efficace, même avec de petites séances journalières.

Le débridement

Pour enlever la fibrine, aucun pansement ne pourra donner d'aussi bons résultats qu'un débridement chirurgical. Pour diminuer la douleur engendrée par cet acte, un patch d'Emla peut être placé 30 à 40 minutes avant le soin. La protection de la peau autour de la plaie est importante. De plus, il est préférable d'utiliser des curettes à usage unique qui coupent nettement mieux et diminuent la douleur chez le patient. ■



Trader confirmé ou débutant investissez 100% en ligne

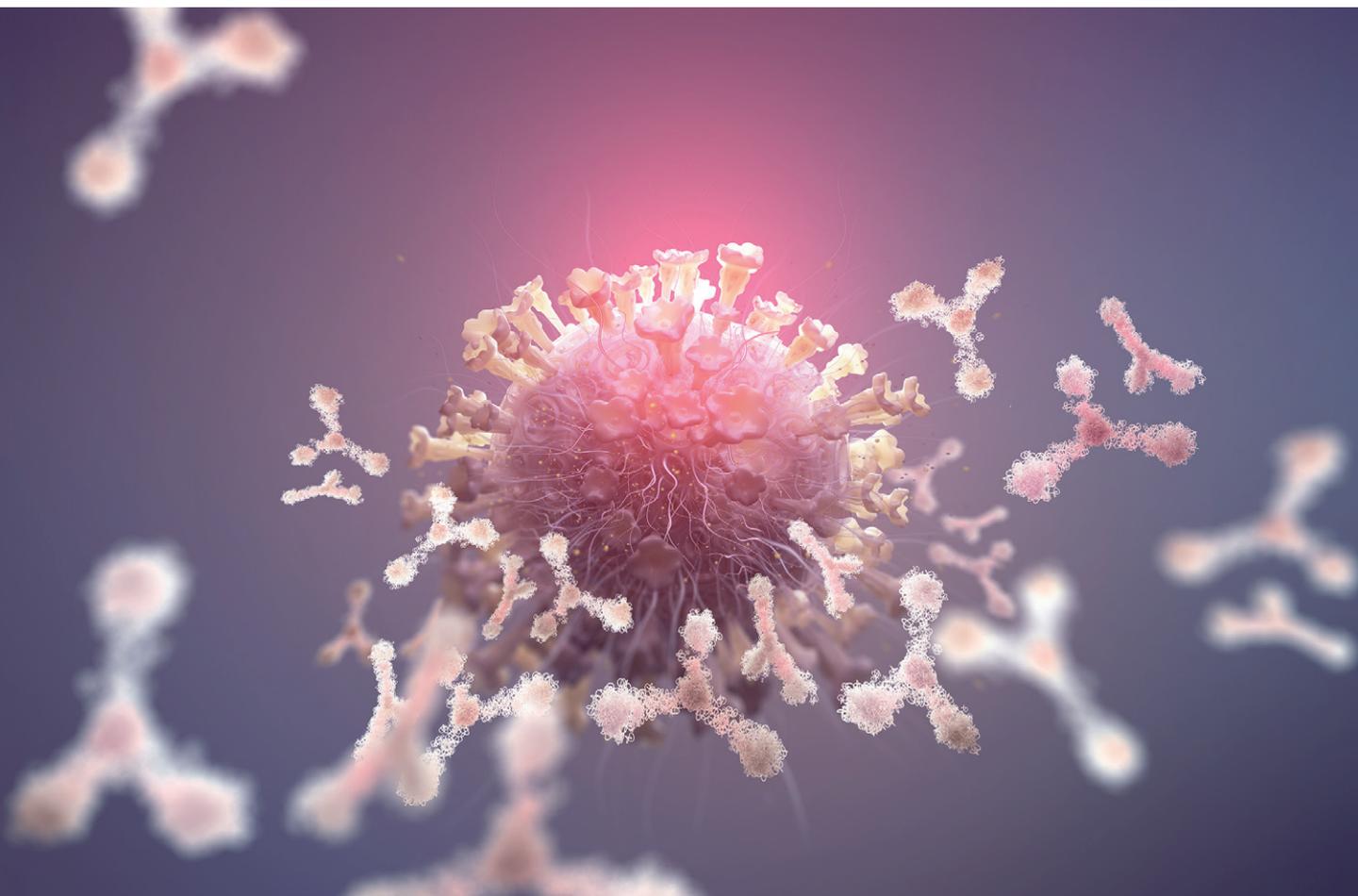
0€ de droits de garde
Dès 14,95€ seulement par transaction

Ouvrez un compte gratuitement sur keytradebank.lu

► keytradebank.lu
Contactez-nous au +352 45 04 39
du lundi au vendredi de 9h00 à 17h30

 **KEYTRADE**
BANK LUXEMBOURG

Une rubrique originale de Semper Luxembourg
en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments
Sous la Direction du Dr Anna Chioti



Développement des anticorps monoclonaux dans le traitement de la COVID-19

A ce jour, la pandémie COVID-19 compte plus de 100 millions de cas et plus de deux millions de décès. La propagation rapide de la maladie a suscité une intense activité de recherche pour identifier les traitements potentiels, y compris les investigations sur les médicaments approuvés pour d'autres indications, en parallèle du développement de traitements innovants, y compris des médicaments antiviraux ou des thérapies immunitaires comme les anticorps monoclonaux.

Les traitements par anticorps ont été développés pour une grande variété de maladies, mais à partir de 2016, l'industrie biopharmaceutique s'est de plus en plus concentrée sur le développement clinique d'anticorps contre le cancer.

Les anticorps thérapeutiques pour les

maladies infectieuses étaient historiquement une composante mineure du pipeline clinique commercial, ne représentant qu'environ 5% du nombre total à la fin de 2019.

Les entreprises ont vu des opportunités dans quelques applications de niche, bien que les taux de réussite d'appro-

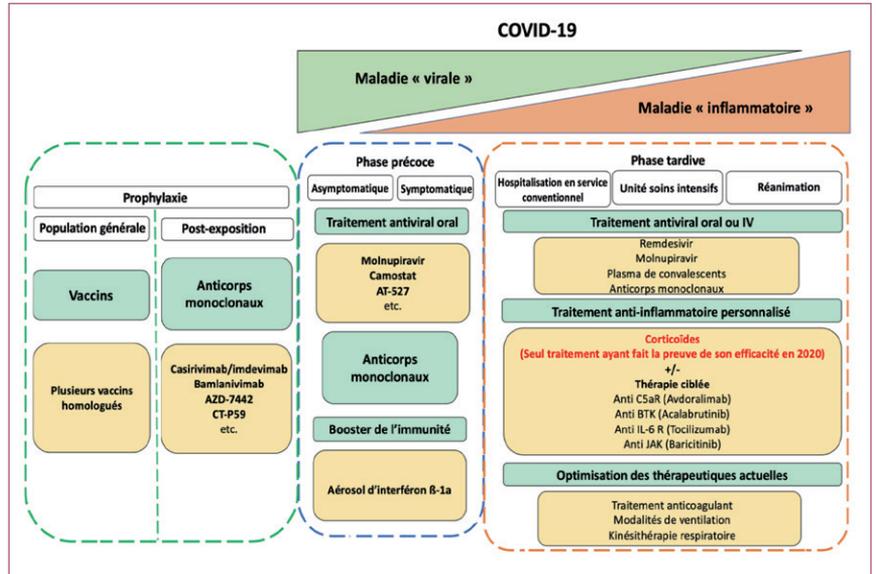
bation des anticorps anti-infectieux sont les mêmes, sinon meilleurs, que ceux de tous les anticorps thérapeutiques. Avant 2020, la recherche et le développement d'anticorps anti-infectieux relevaient généralement des universités, des gouvernements et des organisations à but non lucratif.

Pistes en cours d'évaluation sur les différentes thérapies selon les phases de la maladie

La figure ci-contre résume les pistes pour la prise en charge de la COVID-19 en 2021.

Production d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 et mécanismes d'action potentiels

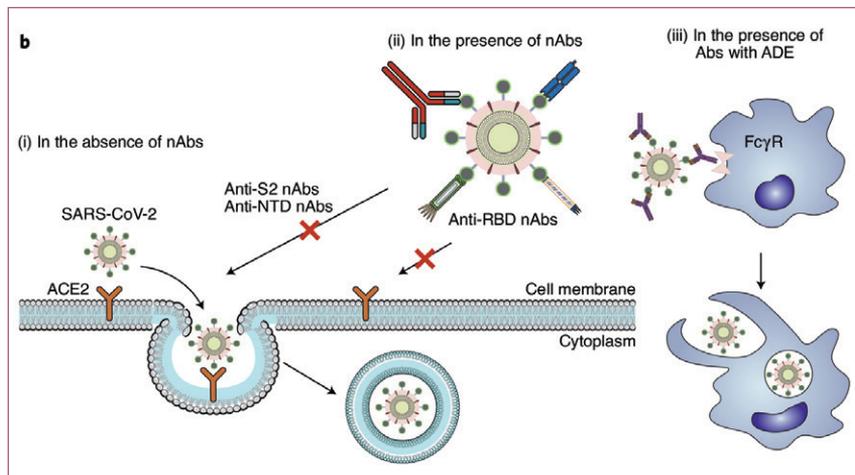
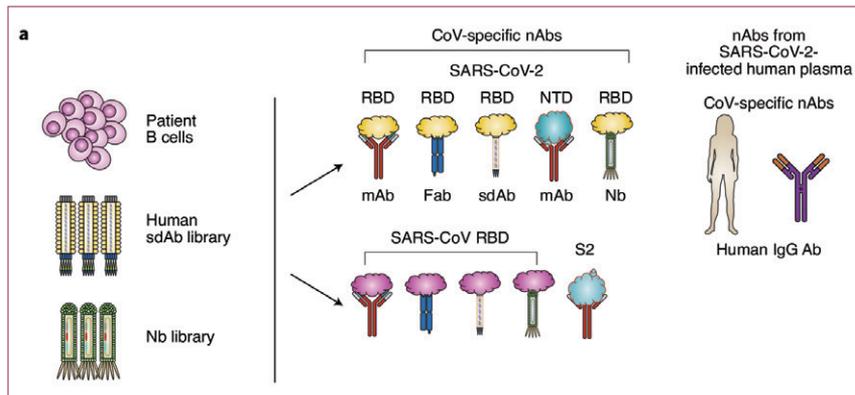
Les deux figures ci-dessous, reprises de la revue *Nature (Neutralizing antibodies for the treatment of COVID-19)*, illustrent en **a** que les anticorps neutralisants (nAbs) contre le SARS-CoV-2 peuvent être isolés à partir des cellules B des patients, d'une bibliothèque d'anticorps humains à domaine unique (sdAbs) ou d'une bibliothèque de nanocorps (Nbs). Différentes ré-



Source: RFI Revue Francophone d'Infectiologie – 2021 – Volume 1 – Kherabi et al.

gions de la protéine SARS-CoV-2 S sont ciblées par les nAbs, y compris le RBD et le NTD dans la sous-unité S1. Les nAbs du SARS-CoV ayant

une activité de neutralisation croisée contre le SARS-CoV-2 peuvent réagir de manière croisée avec la sous-unité SARS-CoV-2 RBD ou S2. Le plasma de convalescence de patients infectés par le SARS-CoV-2 pourrait être utilisé pour le traitement de la COVID-19.



Et en **b** les Mécanismes d'action potentiels. (i) En l'absence de nAbs, le SARS-CoV-2 se lie au récepteur viral ACE2 via la RBD, médiant l'entrée virale dans les cellules cibles. (ii) En présence de nAb spécifiques de la RBD, les anticorps se lient à la RBD et inhibent la liaison de la RBD à l'ACE2, entraînant l'inhibition de la fusion membranaire et l'entrée du virus dans la cellule hôte.

Certains nAb non ciblant la RBD peuvent se lier au NTD, au trimère S ou à la sous-unité S2 (empêchant ainsi les changements conformationnels de S ou inhibant la fusion membranaire et l'entrée virale). (iii) En présence de nAb avec une activité neutralisante sous-optimale ou négligeable, les virions liés à l'anticorps peuvent pénétrer dans les cellules (telles que les monocytes ou les macrophages) par le FcγR, entraînant une augmentation de l'entrée virale, une réplication virale ou une inflammation.

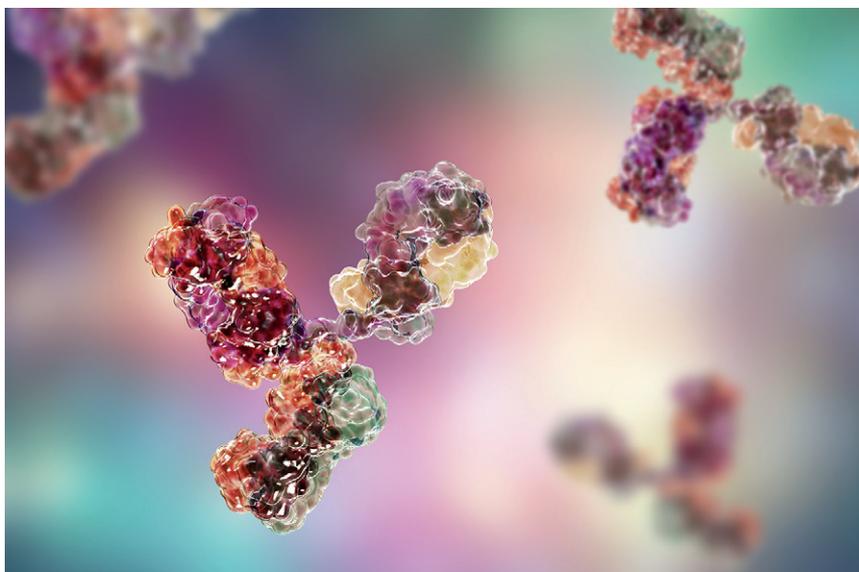
Développement d'anticorps monoclonaux thérapeutiques au rythme de la pandémie

Lors d'une pandémie, il n'y a pas de temps à perdre dans le développement et les essais cliniques des modalités thérapeutiques, y compris pour les vaccins, acides nucléiques, petites molécules, le sérum convalescent et les anticorps monoclonaux (AMC).

Jusqu'à récemment, le développement des AMC était freiné par des évaluations cliniques qui prennent du temps et par une capacité de production limitée. Alors, comment peut-on expliquer qu'actuellement pour les thérapies anti-Sars-Cov-2 la cadence se soit accélérée ?

La figure ci-dessous illustre le parcours de développement des AMC, depuis l'identification des candidats AMC au dépôt de licence (BLA). On voit que le parcours accéléré (partie inférieure de la figure) peut passer de 5-8 ans à environ 2 ans.

Le calendrier de développement des AMC a bénéficié de la réduction du temps que prend l'identification des



produits candidats vers le passage au stade de nouveau médicament expérimental de phase 1. Ce temps représente aujourd'hui 10 à 12 mois dans de nombreuses entreprises, une réduction considérable par rapport aux 18 mois qui était la norme dans l'industrie il y a 5 ans. Les avancées technologiques récentes ont également permis d'accélérer encore plus la recherche clinique.

Par ailleurs, la capacité accrue de production a bénéficié du développement

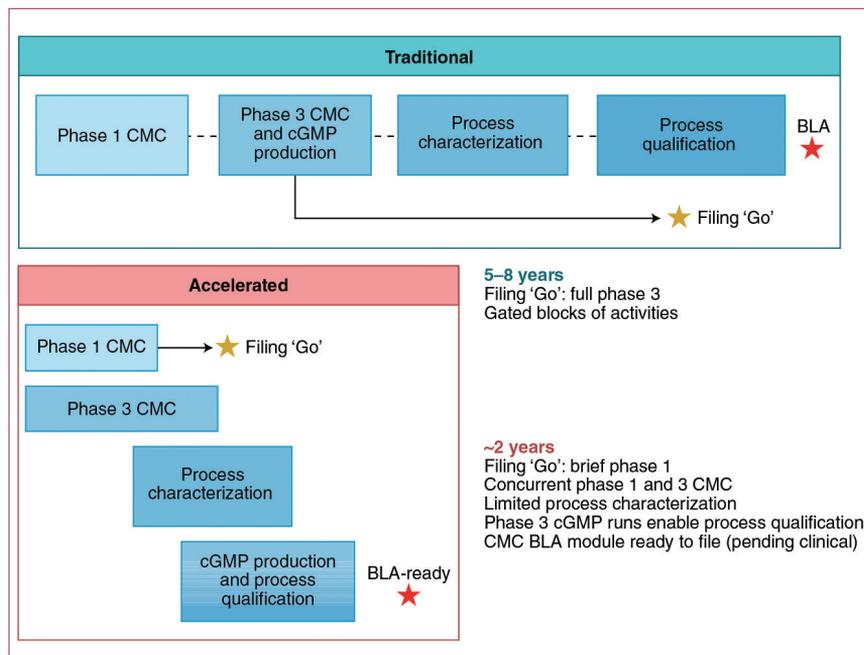
de lignées cellulaires hautement productives et de bioréacteurs plus grands utilisant une technologie permettant la production de milliers de doses à partir d'un seul lot. Ceci résulte en une capacité de production ramenée à 5 ou 6 mois en temps de pandémie au lieu de 10 à 12 mois en temps normal.

Etat des lieux des thérapies par anticorps anti-SARS-CoV-2

La *Chinese Antibody Society*, en collaboration avec *The Antibody Society*, a développé le «*COVID-19 Antibody Therapeutics Tracker*» pour fournir un accès gratuit et ouvert à une base de données pour suivre le développement préclinique et clinique en cours de thérapies à base d'anticorps pour la prévention et le traitement de la COVID-19 pendant la pandémie. Cet outil est accessible via ce lien: <https://chineseantibody.org/covid-19-track/>

D'après le *COVID-19 Antibody Therapeutics Tracker*, on compte à ce jour (fin janvier 2020):

- 217 programmes d'anticorps en recherche et développement pour 62 cibles, dont 133 programmes ciblant la protéine S,
- 2 anticorps thérapeutiques ont été approuvés pour le traitement des patients atteints de COVID-19,



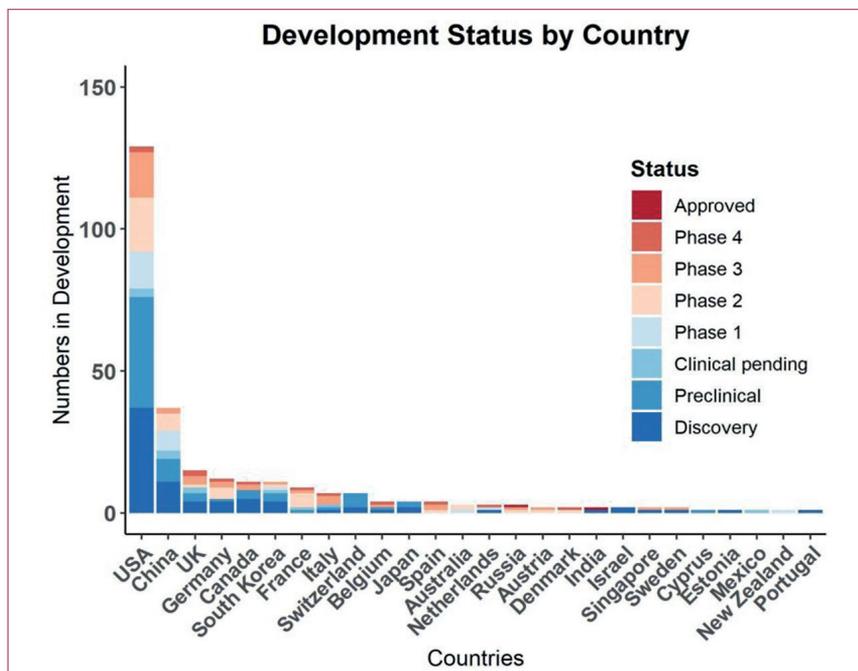
Source: Nature Biotechnology | VOL 38 | May 2020 | 540-545

- 79 programmes anticorps sont en essais cliniques (phase 1/2/3), dont 25 programmes ciblant la protéine S,
- 66 programmes d'anticorps sont en cours de découverte et 60 programmes d'anticorps sont en phase préclinique,
- Au moins 29 pays et 291 entreprises/institutions développent des traitements par anticorps.

Anticorps monoclonaux approuvés

Plusieurs anticorps monoclonaux développés par différentes firmes pharmaceutiques feront bientôt l'objet d'une évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en vue de leur autorisation de mise sur le marché (notamment Bamlanivimab, Eli Lilly; Etesevimab, Eli Lilly; REGN10933 (Casirivimab, Imdevimab), Regeneron; Otilimab, GlaxoSmithKline). Informations disponibles ici: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-medicines-under-evaluation>

Les anticorps monoclonaux Bamlanivimab et REGN10933 ont fait l'objet d'une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) par la FDA aux Etats-Unis sur base de données préliminaires jugées prometteuses.



Ils sont autorisés pour traiter les symptômes légers à modérés de COVID-19 chez les adultes et adolescents non hospitalisés (12 ans et plus pesant au moins 40 kg et qui présentent un risque élevé de développer des symptômes sévères de la COVID-19 ou qui nécessitent une hospitalisation.

Mais leur utilisation fait l'objet de plusieurs limitations et recommandations de précautions, comme on peut le lire dans les fiches accessibles sur le site de la FDA: <https://www.fda.gov/media/143603/download>;

<https://www.fda.gov/media/143892/download>.

Peut-on être vacciné contre la COVID-19 après avoir été traité avec un anticorps monoclonal contre la COVID-19 ?

Actuellement, il n'y a pas de données sur l'innocuité et l'efficacité du Pfizer-BioNTech ou de celui de Moderna chez les personnes ayant reçu des anticorps monoclonaux autorisés par la FDA pour une utilisation d'urgence (bamlanivimab ou casirivimab et imdevimab).

Dans les conditions de l'autorisation d'utilisation d'urgence pour chaque produit d'anticorps monoclonal, les patients traités doivent avoir eu un test positif documenté pour l'infection COVID-19.

Les données disponibles à la FDA suggèrent que la réinfection par le SARS-CoV-2 est rare dans les 90 jours suivant l'infection initiale. Sur la base de ce faible risque de réinfection et de la demi-vie estimée des anticorps monoclonaux, le Comité des pratiques d'immunisation (ACIP) recommande que la vaccination contre la COVID-19

1^{er} février: Démarrage de l'évaluation par l'EMA de la combinaison d'anticorps REGN-COV2 (casirivimab / imdevimab) co-développé par Regeneron Pharmaceuticals, Inc. et F. Hoffman-La Roche, Ltd (Roche) pour le traitement et la prévention de la COVID-19.

La décision de commencer l'examen progressif est basée sur les résultats préliminaires d'une étude indiquant un effet bénéfique chez des patients atteints de COVID-19 non hospitalisés. L'EMA évaluera toutes les données, y compris les preuves issues d'une étude chez des patients hospitalisés et d'autres essais cliniques dès qu'elles seront disponibles. L'examen continu se poursuivra jusqu'à ce que suffisamment de preuves soient disponibles pour étayer une prochaine autorisation de mise sur le marché.

L'EMA évaluera la conformité du médicament aux normes habituelles d'efficacité, de sécurité et de qualité. Bien que le calendrier global de l'examen ne puisse pas encore être prévu, le processus devrait être plus court qu'une évaluation ordinaire en raison du temps gagné pendant l'examen continu.

Plus d'informations ici: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>

soit différée d'au moins 90 jours après traitement avec un anticorps monoclonal. Il s'agit d'une mesure de précaution pour éviter l'interférence du traitement par anticorps monoclonaux spécifiquement avec les réponses immunitaires induites par le vaccin.

Des mises à jour de cette recommandation peuvent être apportées au fur et à mesure que des informations supplémentaires sur l'interaction entre un traitement antérieur par anticorps monoclonal et une réponse vaccinale deviennent disponibles.

Anticorps monoclonaux à suivre en 2021

Le tableau ci-dessous reprend la liste des anticorps monoclonaux faisant l'objet d'études cliniques de stade avancé ou autorisés pour la COVID-19. ■

Table 1. Monoclonal antibodies undergoing late-stage clinical studies or authorized for COVID-19*.

Primary sponsoring company	INN or code name	Molecular format	Target(s)	Most advanced phase for COVID-19	Phase 2/3 or 3 clinical study conditions
Biocon, Equillium Biocad	Itolizumab# Levilimab#	Humanized IgG1 Human IgG1	CD6 IL-6 R	EUA in India EUA in Russia	Hospitalized Patients With COVID-19 (NCT04605926 pending) Severe COVID-19 (NCT04397562)
AbCellera / Eli Lilly and Company	Bamlanivimab (LY-CoV555, LY3819253)	Human IgG1	SARS-CoV-2	EUA in US	Preventing SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 (NCT04497987); Inpatients With COVID-19 (NCT04501978); Outpatients With COVID-19 (NCT04518410)
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Casirivimab and imdevimab (REGN-COV2; REGN10933 + REGN10987)	Human IgG1 mAbs	SARS-CoV-2	EUA in US	Ambulatory Adult Patients With COVID-19 (NCT04425629); Hospitalized Adult Patients With COVID-19 (NCT04426695); Preventing SARS-CoV-2 Infection in Household Contacts of Individuals Infected With SARS-CoV-2 (NCT04452318)
CytoDyn	Leronlimab	Humanized IgG4	CCR5	EUA requested in US	Severe or Critical COVID-19 (pivotal Phase 2 NCT04347239); Mild to moderate COVID-19 (pivotal Phase 2 NCT04343651)
InflaRx GmbH	Vilobelimab (IFX-1, CaCP29)	Chimeric IgG4	C5	Phase 2/3	Severe COVID-19 Pneumonia (NCT04333420)
Alexion Pharmaceuticals	Ravulizumab-cwvz#	Humanized IgG2/4	C5	Phase 3	Hospitalized adults with severe pneumonia or acute respiratory distress syndrome (NCT04369469)
Jiangsu Pacific Meinoke Bio Pharmaceutical Co Ltd	Meplazumab	Humanized IgG2	CD147	Phase 2/3 pending	Hospitalized Adults With COVID-19 (NCT04586153)
Humanigen, Inc.	Lenzilumab	Human IgG1	GM-CSF	Phase 3	COVID-19 Pneumonia (NCT04351152)
Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd.	Mavrilimumab	Human IgG4	GM-CSFR	Phase 2/3	COVID-19 Pneumonia and Hyper-inflammation (NCT04447469)
Swedish Orphan Biovitrum	Emapalumab#	Human IgG1	IFN gamma	Phase 2/3	Hyper-inflammation and Respiratory Distress in Patients With SARS-CoV-2 Infection (NCT04324021)
R-Pharm JSC, Cromos Pharma	Olokizumab#	Humanized IgG4	IL-6	Phase 2/3	Severe COVID-19 (NCT04380519, NCT04452474 pending)
Hoffmann-La Roche	Tocilizumab#	Humanized IgG1	IL-6 R	Phase 3	Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia (NCT04372186, NCT04409262)
Sinocelltech Ltd.	SCTA01	Humanized mAb	SARS-CoV-2	Phase 2/3 pending	Hospitalized Patients With Severe COVID-19 (NCT04644185)
Vir Biotechnol./ GlaxoSmithKline	VIR-7831/GSK4182136	Human mAb	SARS-CoV-2	Phase 2/3	Early Treatment of COVID-19 in Outpatients (NCT04545060)
Celltrion	CT-P59	Human mAb	SARS-CoV-2	Phase 2/3	Mild to Moderate COVID-19 (NCT04602000)
AstraZeneca	AZD7442 (AZD8895 + AZD1061)	Human mAbs	SARS-CoV-2	Phase 3	Pre-exposure Prophylaxis (NCT04625725); Post-exposure Prophylaxis (NCT04625972)

*Data publicly available as of November 21, 2020.

#Product previously approved for a disease other than COVID-19 in at least one country.

Table notes: Table 1 includes only monoclonal antibodies evaluated in commercially sponsored, late-stage clinical studies that are listed on clinicaltrials.gov. Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; EUA, emergency use authorization; IFN, interferon; IL, interleukin; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

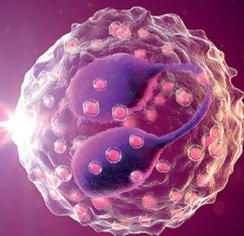
Source: Hélène Kaplon & Janice M. Reichert (2021) Antibodies to watch in 2021, *mAbs*, 13:1, DOI: 10.1080/19420862.2020.1860476.

Références:

- Kherabi et al. COVID-19 : LES THERAPEUTIQUES. RFI Revue Francophone d'Infectiologie – 2021 – Volume 1
- Shibo et al. Neutralizing antibodies for the treatment of COVID-19. *Nature Biomedical Engineering* | VOL 4 | December 2020 | 1134–1139 | www.nature.com/natbiomedeng
- Brian Kelley. Developing therapeutic monoclonal antibodies at pandemic pace. *Nature Biotechnology* | VOL 38 | May 2020 | 540–545 | www.nature.com/naturebiotechnology
- Marco Tuccori et al. (2020) Anti-SARSCoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline, *mAbs*, 12:1, 1854149, DOI: 10.1080/19420862.2020.1854149
- Lifei et al. COVID-19 antibody therapeutics tracker: a global online database of antibody therapeutics for the prevention and treatment of COVID-19. *Antibody Therapeutics*, 2020, Vol. 3, No. 3 205–212, doi:10.1093/abt/tbaa020
- Hélène Kaplon & Janice M. Reichert (2021) Antibodies to watch in 2021, *mAbs*, 13:1, DOI: 10.1080/19420862.2020.1860476
- Laura DeFrancesco. COVID-19 antibodies on trial. *Nature Biotechnology* | VOL 38 | November 2020 | 1242–1252 | www.nature.com/naturebiotechnology
- <https://chineseantibody.org/covid-19-track/>
- <https://www.antibodysociety.org/antibody-news-you-should-know/>

FASENRA® IS INDICATED AS AN ADD-ON MAINTENANCE TREATMENT IN ADULT PATIENTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA INADEQUATELY CONTROLLED DESPITE HIGH-DOSE INHALED CORTICOSTEROIDS PLUS LONG-ACTING B-AGONISTS¹

FASENRA® AIMS FOR ZERO



Depletion near to **ZERO** blood eosinophils at Day 1 (median)²

74% of patients had **ZERO** exacerbations in year 2 of treatment, 56 week safety extension trial*

52% of eligible patients reduced OCS to **ZERO** vs 19% with placebo**



▼ 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. **DENOMINATION DU MÉDICAMENT:** Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie, Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL. Stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL. *Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable en seringue préremplie (injection). Solution injectable en stylo prérempli (injection) (Fasenra Pen). Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches. 4. **INFORMATIONS CLINIQUES.** 4.1. **Indications thérapeutiques:** Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophilie non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). 4.2. **Posologie et mode d'administration:** Le traitement par Fasenra doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Si le médecin prescripteur le juge adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer Fasenra eux-mêmes après qu'ils aient reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection sous-cutanée et les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP) qui doit les alerter sur la nécessité d'un suivi médical. L'auto-administration ne doit être envisagée que chez les patients qui ont déjà expérimenté le traitement par Fasenra. **Posologie:** La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose pour compenser l'oubli. Fasenra est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins. **Sujets âgés:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Insuffisance rénale et hépatique:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP 5.2). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans sont décrites dans les rubriques "Effets indésirables", "Propriétés pharmacodynamiques" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Mode d'administration:** Fasenra est administré par injection sous-cutanée. L'injection sera réalisée dans la cuisse ou dans l'abdomen. Si c'est le professionnel de la santé ou le soignant qui réalise l'injection, l'injection pourra également être faite dans la partie supérieure du bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie. Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie/du stylo prérempli (Fasenra Pen) sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ». 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: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Des réactions anaphylactiques ont été rapportées. **Tableau des effets indésirables:** Un total de 2 514 patients, dont 1 663 présentant un asthme sévère à éosinophilie non contrôlé, a reçu le benralizumab au cours d'études cliniques d'une durée de 48 à 56 semaines. La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100); rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau des effets indésirables*** La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ». ** Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Eruption cutanée ». Voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. **Description d'un effet indésirable particulier:** Réactions au site d'injection. Dans les études contrôlées contre placebo, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. **Tolérance à long terme:** Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines des études 1, 2, et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. **Population pédiatrique:** Les données sont limitées chez les patients pédiatriques (voir la rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. **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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles; Site internet: www.atmps.be; email: adversedrugreactions@faga.cfmp.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Mareoni 1120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie/medicament/index.html>. 5. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suède. 6. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie, EU/1/17/1252/002 1 stylo prérempli. 7. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. 8. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 06/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Spécialité	Prix Public TVA incl.
Fasenra® 30 mg	2,347,84 €

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections & infestations	Pharyngite*	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité** Réaction anaphylactique	Fréquent Indéterminé
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, Réaction au site d'injection	Fréquent

* BORA: Patients from predecessor trials (SIROCCO and CALIMA) who continued on Q8W dosing during 56 week evaluation period. Patients had eosinophils ≥300 cells/μL at baseline *** ZONDA: Patients originally dosed with ≤12.5 mg OCS eliminated OCS use [p=0.002]. Patient had eosinophils ≥150 cells/μL at baseline* 1. FASENRA (benralizumab) Summary of Product Characteristics, AstraZeneca plc, 2019. 2. Laviolette M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1086-1096. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.020. 3. Busse WW, et al. Lancet Respir Med. 2019;7(11):46-59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5. 4. Nair P, et al. N Engl J Med. 2017; 376:2448-58. doi:10.1056/NEJMoa1703501. NS ID LU-0172-Revision date 12/2020-IB Local code 1403

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé 2.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'enzalutamide. Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'enzalutamide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé. Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Comprimé pelliculé jaune, rond, comportant la mention « E 40 » gravée. Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé Comprimé pelliculé jaune, ovale, comportant la mention « E 80 » gravée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Xtandi est indiqué dans : le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes (voir rubrique 5.1), le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1). Le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

4.2 Posologie et mode d'administration Un traitement par enzalutamide doit être initié et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement médical du cancer de la prostate. **Posologie** La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre comprimés pelliculés de 40 mg ou deux comprimés pelliculés de 80 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéïnostimuline (LHRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi à l'heure habituelle, elle doit être administrée aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi pendant toute une journée, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle. En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 ou d'effet indésirable intolérable, il convient de suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis de reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg). **Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8** L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée autant que possible. Si le patient doit recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne. En cas d'arrêt de l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP2C8, l'enzalutamide doit être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 (voir rubrique 4.5). **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2). **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh). Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a toutefois été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'enzalutamide dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement du CPRC chez les hommes adultes. **Mode d'administration** Xtandi est à utiliser par voie orale. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés mais doivent être avalés entiers avec de l'eau, et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubriques 4.6 et 6.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi **Risque de convulsions** L'utilisation de l'enzalutamide a été associée à des convulsions (voir rubrique 4.8). La décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions doit être évaluée au cas par cas. **Syndrôme d'encéphalopathie postérieure réversible** De rares cas de Syndrôme d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par Xtandi (voir rubrique 4.8). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes suivants : convulsions, céphalées, confusion, cécité et autres troubles de la vision ou troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, l'arrêt du traitement par Xtandi est recommandé. **Utilisation concomitante d'autres médicaments** L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples en rubrique 4.5). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide. L'utilisation concomitante de l'enzalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (voir rubrique 4.5) doit généralement être évitée si leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques. L'administration concomitante de warfarine ou d'anticoagulants coumariniques doit être évitée. Si Xtandi est administré en même temps qu'un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (tel que la warfarine ou l'acénocoumarol), une surveillance additionnelle du rapport normalisé international (INR) doit être conduite (voir rubrique 4.5). **Insuffisance rénale** La prudence est recommandée en cas d'utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'enzalutamide n'ayant pas été étudié dans cette population de patients. **Insuffisance hépatique sévère** Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, peut-être lié à une augmentation de la distribution tissulaire. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue. Un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations est toutefois prévisible ; de même, il pourrait être constaté un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'effet pharmacologique maximal ainsi que du temps jusqu'à l'apparition et jusqu'au déclin de l'induction enzymatique (voir rubrique 4.5). **Antécédents récents de maladies cardiovasculaires** Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 6 mois précédents) ou d'angor instable (au cours des 3 mois précédents), une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) sauf en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 45 %, une bradycardie ou une hypertension non contrôlée ont été exclus des études de phase III. Il convient d'en tenir compte lorsque Xtandi est prescrit à des patients présentant ces caractéristiques. **Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT** Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice / risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Xtandi. **Chimiothérapie concomitante** La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation concomitante de Xtandi et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'enzalutamide n'a pas d'effet clinique significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (voir rubrique 4.5) ; cependant, une hausse de la fréquence de neutropénie induite par le docétaxel ne peut être exclue. **Réactions d'hypersensibilité** Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un rash, ou un œdème du visage, de la langue, des lèvres ou du pharynx (voir rubrique 4.8). **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie/fatigue, les bouffées de chaleur, les fractures et l'hypertension. Les autres effets indésirables importants comprennent la chute, les troubles cognitifs et la

neutropénie. Des cas de convulsions ont été rapportés chez 0,4 % des patients traités par enzalutamide, chez 0,1 % des patients sous placebo et chez 0,3 % des patients traités par bicalutamide. De rares cas de Syndrôme d'Encéphalopathie Postérieure Réversible ont été rapportés chez des patients traités par enzalutamide (voir rubrique 4.4). **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont listés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : 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). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques comparatives et post-commercialisation

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Effet indésirable et fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent : leucopénie, neutropénie Fréquence indéterminée * : thrombopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée * : œdème du visage, œdème de la langue, œdème labial, œdème pharyngé
Affections psychiatriques	Fréquent : anxiété Peu fréquent : hallucination visuelle
Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées, trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos Peu fréquent : troubles cognitifs, convulsions [†] Fréquence indéterminée * : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections cardiaques	Fréquent : cardiopathie ischémique [†] Fréquence indéterminée * : allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Très fréquent : bouffées de chaleur, hypertension
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée * : nausées, vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : sécheresse cutanée, prurit Fréquence indéterminée * : rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : fractures [†] Fréquence indéterminée * : myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, dorsalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent : gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : asthénie, fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent : chute

* Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation † Évalué par la requête standardisée du dictionnaire MedDRA (SMQ) étroite de « Convulsions », incluant convulsion, convulsion grand mal, crises partielles complexes, crises partielles et état de mal épileptique. Cela inclut les rares cas de convulsions avec des complications mortelles. ‡ Évalué par les SMQ étroites de « Infarctus du myocarde » et « Autres cardiopathies ischémiques » incluant les termes préférés suivants, observés chez au moins deux patients dans les études de phase III randomisées, contrôlées versus placebo : angor, maladie coronarienne, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigu, syndrome coronarien aigu, angor instable, ischémie myocardique et artériosclérose coronaire. § Inclut tous les termes préférés comportant le mot « fracture » osseuse. **Description d'une sélection d'effets indésirables** **Convulsions** Dans les études cliniques comparatives, 13 (0,4 %) des 3179 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions, alors que un patient (0,1 %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions. La dose semble être un facteur prédictif important du risque de convulsions, comme l'indiquent des données précliniques et les données obtenues lors d'une étude de recherche de dose. Dans les deux études cliniques comparatives, les patients présentant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus. Dans l'essai simple-bras 9785-CL-0403 (UPWARD) évaluant l'incidence des convulsions chez les patients présentant des facteurs de prédisposition aux convulsions (dont 1,6% avaient des antécédents de convulsions), 8 (2,2%) des 366 patients traités par enzalutamide ont présenté des convulsions. La durée moyenne de traitement était de 9,3 mois. Le mécanisme par lequel l'enzalutamide pourrait abaisser le seuil épileptogène est inconnu, mais pourrait être mis en rapport avec les données des études *in vitro* qui montrent que l'enzalutamide et son métabolite actif se lient au canal chlore du récepteur GABA et peuvent en inhiber l'activité. **Cardiopathie ischémique** Dans les études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo, une cardiopathie ischémique est survenue chez 2,5 % des patients recevant l'enzalutamide plus un traitement par suppression androgénique versus 1,3 % des patients recevant le placebo plus un traitement par suppression androgénique. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **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 e-mail: adversereactions@afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/> **Inde** **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Noyau du comprimé Succinate d'acétate d'hypromellose Cellulose microcristalline Silice colloïdale anhydre Croscarmellose sodique Stéarate de magnésium **Pelliculage du comprimé** Hypromellose Talc Macrogol (8000) Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172) **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Comprimés pelliculés de 40 mg Pochette en carton contenant 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PCTFE/aluminium). Chaque boîte contient 112 comprimés pelliculés (4 pochettes). Comprimés pelliculés de 80 mg Pochette en carton contenant 14 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PCTFE/aluminium). Chaque boîte contient 56 comprimés pelliculés (4 pochettes). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden PAYS-BAS **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/13/846/002 (comprimé pelliculé 40 mg) EU/1/13/846/003 (comprimé pelliculé 80 mg) **9. MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 10/2018** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

XTANDI™, Astellas, and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Inc.

XTD_2020_0086_BE/Last Update December 2020
R.E.: V. Vanderroost Pharm. D., Astellas Pharma BV,
Medialaan 50, B-1800 Vilvoorde



XTANDI™ 40 mg 112 comprimés pelliculés

Prix ex-usine (TVA excl.)
€ 2.926,00

INDICATED
FOR BOTH
nmCRPC HR & mCRPC¹

**Xtandi**TM
enzalutamide



METASTASES? NO METASTASES?
START ON TIME WITH **XTANDI**TM 1

**Progression from nmCRPC
to mCRPC is postponed² with**

XTANDI™ when used in accordance with the SmPC has an established
and acceptable tolerability and safety profile.¹

+21.9
MONTHS
P<0.001

Asymptomatic or mildly symptomatic patients in mCRPC and high-risk patients in nmCRPC. nmCRPC=nometastatic castration-resistant prostate cancer. mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer. HR= high risk.
1. SmPC XTANDI™ 2. Hussain M et al. *NEJM*. 2018; 378: 2465-2474.

XTANDI™, Astellas, and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Inc. XTD_2020_0086_BE/Last Update December 2020 - R.E.: V. Vanderroost Pharm. D., Astellas Pharma BV, Medialaan 50, B-1800 Vilvoorde

Le Luxembourg Clinical and Translational Research - Centre (LCTR)

Créé en octobre 2018 par le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et le Luxembourg Institute of Health (LIH), le LUXEMBOURG CLINICAL AND TRANSLATIONAL RESEARCH - CENTRE (LCTR) a pour objectif de former un pont entre les cliniciens et les chercheurs du pays, en leur offrant la possibilité de développer leurs propres projets de recherche clinique, dite translationnelle, ceci au profit des patients.

Article rédigé par Lamia Skhiri, PhD Clinical Research Associate, CIEC



La recherche translationnelle (ou recherche de transfert) se situe en effet entre la recherche fondamentale, dont le travail consiste à comprendre les mécanismes à l'origine du développement de maladies, et la recherche clinique qui vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de nouveaux traitements sur les patients. La recherche translationnelle implique donc une grande collaboration entre chercheurs et cliniciens.

Introduction

Fortes d'une longue relation en recherche d'abord fondamentale, par la création des laboratoires de recherche au sein du CHL, et ensuite clinique par l'intermédiaire du CIEC (Centre d'investigation et d'épidémiologie clinique), le CHL et le LIH se sont communément engagés dans le développement du LUXEMBOURG CLINICAL AND TRANSLATIONAL RESEARCH - CENTRE (LCTR) afin de rassembler les ressources et l'expertise en recherche clinique et translationnelle, et renforcer ainsi la coopération entre les deux institutions à long terme.

Le LCTR est cofinancé par le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER) (convention 2018-04-026-21). Son comité de pilotage et son conseil scientifique sont représentés par des médecins chercheurs des deux

institutions, ainsi que par des collaborateurs externes d'autres institutions. Ces deux comités d'experts veillent sur le développement stratégique et scientifique du LCTR.

Missions du LCTR

Comprenant un *Clinical Research Centre* (CRC) et un *Translational Research Centre* (TRC), le LCTR constitue désormais une interface entre la recherche fondamentale, épidémiologique et clinique, visant à :

- produire de nouvelles connaissances scientifiques et médicales dans le respect des réglementations éthiques et légales,
- favoriser l'innovation technologique et son transfert dans la pratique clinique actuelle,
- mettre en œuvre les compétences des experts pour développer des solutions médicales personnalisées, afin d'améliorer la prise en charge des principales maladies chroniques ainsi que leur prévention, diagnostic et traitement.

Le LCTR apporte un soutien méthodologique, logistique et technique pour concevoir et mettre en œuvre des projets de recherche. Il participe également à la formation en recherche clinique des médecins, des pharmaciens et d'autres professionnels de la santé, tout en appliquant les bonnes pratiques cliniques et les normes de qualité en vigueur. Il permet entre autre de contribuer à l'évolution et à la détermination des domaines de recherche avec des thématiques prioritaires pour le Luxembourg, en facilitant la publication et la diffusion des connaissances issues de la recherche.

Le LCTR s'intègre parfaitement aux initiatives actuelles développées par les institutions nationales telles que CLINNOVA (*Centre of Excellence in Digital Health and Personalised Medicine*), ELIXIR (*European Life-science Infrastructure for Biological Information*) ou d'autres programmes nationaux financés par le FNR (Fond National de la Recherche). Il est ouvert à toute organisation ou institution de recherche ou de soins, ainsi qu'aux chercheurs de toute origine institutionnelle et aux entreprises souhaitant mener des projets de recherche médicale au Luxembourg.

Le LCTR s'intègre parfaitement aux initiatives actuelles développées par les institutions nationales telles que CLINNOVA (*Centre of Excellence in Digital Health and Personalised Medicine*), ELIXIR (*European Life-science Infrastructure for Biological Information*) ou d'autres programmes nationaux financés par le FNR (Fond National de la Recherche). Il est ouvert à toute organisation ou institution de recherche ou de soins, ainsi qu'aux chercheurs de toute origine institutionnelle et aux entreprises souhaitant mener des projets de recherche médicale au Luxembourg.

La structure du LCTR abrite deux centres

1. Le CRC (*Clinical Research Centre*) situé au sein du site CHL Centre, est le lieu où sont réalisées toutes les interventions diagnostiques et thérapeu-



«La mission de ce centre est de mettre en oeuvre des projets de recherche en ligne avec la stratégie de recherche du LIH.»

tiques auprès des patients participants dans des projets de recherche clinique (Phases I, II, III et IV).

Sa mission se décline dans les objectifs suivants:

- développer le potentiel de la gestion des études cliniques de phase I au Luxembourg,
- offrir un meilleur accompagnement dans la mise en place et la gestion des études de phase II, III et IV,
- développer une expertise dans la gestion des essais cliniques sur des objets connectés dans le domaine de l'«e-santé»,
- soutenir les études cliniques sur les dispositifs médicaux, en développant de nouvelles approches (diagnostics, médicaments, dispositifs),
- apporter son soutien au développement de futurs modèles d'essais clinique qui seront plus rapides, plus flexibles et ciblés, ce qui permettra aux patients d'avoir plus rapidement accès à des thérapies innovantes.

Le médecin coordinateur du CRC, les cliniciens-chercheurs du CHL, le personnel de la Cellule d'Enseignement médical et de Recherche du CHL, ainsi que l'équipe du CIEC-LIH collaborent pour mener à bien une vingtaine de projets de recherche réalisés dans le cadre du

LCTR, tels que les études «*Discovery*» (étude internationale comparant différents traitements médicamenteux contre la COVID-19) et «*PrediCovid*» (étude épidémiologique nationale sur la COVID-19) entre autres.

2. Le TRC (*Translational Research Centre*) sera situé dans les nouveaux locaux du LIH en cours de construction. Le TRC permettra le développement de cohortes spécifiques ainsi que d'autres projets épidémiologiques ou de recherche translationnelle sur volontaires sains.

Il comprendra du personnel du CHL, dont des médecins et des infirmiers impliqués dans des programmes spécifiques comme le projet «*National Centre of Excellence in Parkinson Disease*» (NCER-PD), ainsi que des experts en recherche clinique et translationnelle du LIH.

Le TRC disposera de locaux qui offriront des possibilités d'explorer d'avantage les nouvelles technologies d'«e-santé». Un local sera spécialement dédié au recrutement et au suivi des participants inclus dans les programmes de recherche.

La mission de ce centre est de mettre en oeuvre des projets de recherche en

ligne avec la stratégie de recherche du LIH. Ces priorités prendront en compte les grands programmes de recherche développés par le CHL et le LIH, ainsi que les domaines de recherche médicale prioritaires au Luxembourg. Le TRC sera ouvert pour des projets en collaboration avec d'autres hôpitaux et institutions de recherche.

La Recherche Médicale, une histoire partagée entre le LIH et le CHL

Centre Hospitalier du Luxembourg

Le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) réalise annuellement près de 30.272 hospitalisations, 6.345 prises en charge en hôpital de jour, 569.470 consultations et actes ambulatoires, 14.492 interventions chirurgicales, plus de 3.000 accouchements, 81.713 passages aux urgences (adultes et enfants). Il s'agit d'un centre de diagnostic et de traitement, hébergeant actuellement 12 services nationaux sur 18. La qualité des soins fournis par le CHL a été largement reconnue par l'accréditation obtenue en 2018 par la *Joint Commission International* (JCI). Le CHL est régulièrement audité par la Fondation européenne pour le Management par la Qualité (EFQM), qui a à nouveau officiellement reconnu le CHL comme une organisation 5 étoiles en 2019.



CHL, Cellule d'Enseignement Médical et de Recherche: membres de la cellule recherche présents (de gauche à droite): Dr Guy Berchem, Lucile Pernot, Nancy De Bremaeker. Non présents: Roxane Batutu, Caroline Mouton, Christine Burnet.

Grâce à la forte implication de ses médecins, le CHL est engagé actuellement dans plus de 130 études cliniques, recrutant jusqu'à présent plus de 7.000 patients dans des études cliniques de phases I à IV (avec médicament ou dispositif médical) ou des études observationnelles/prospectives, réalisées en interne ou en collaboration avec des partenaires académiques et industriels. Les recherches menées au CHL se concentrent sur la cancérologie, les maladies infectieuses, cardiovasculaires, neurodégénératives, respiratoires, la médecine du sport et l'orthopédie, l'endocrinologie pédiatrique et adulte et l'immuno-allergologie.

Ses médecins participent en moyenne à plus de 200 publications scientifiques par an. Le CHL a également un portefeuille de propriété intellectuelle (1 demande de brevet déposée en 2019 et une en cours d'examen de brevetabilité). Pour renforcer la gestion de ces projets de recherche, le CHL a créé en 2014 la Cellule d'Enseignement médical et de Recherche (CEMR), unité spécifiquement dédiée à la recherche et à la formation. Cette unité de 5 personnes a pour objectif de faciliter la recherche des médecins du CHL, ainsi qu'à établir et renforcer les collaborations avec les instituts de recherche du pays. Elle garantit également que tous les aspects juridiques, administratifs et financiers de chaque projet de recherche soient traités conformément aux réglemen-

«Ces priorités prendront en compte les grands programmes de recherche développés par le CHL et le LIH, ainsi que les domaines de recherche médicale prioritaires au Luxembourg.»

tations en vigueur et en respectant les normes de qualité internationales tels que les Bonnes Pratiques Cliniques (*Guidelines for Good Clinical Practices - ICH-GCP E6 R2*).

Le Luxembourg Institute of Health

Développée par un petit groupe de médecins du CHL, la recherche médicale, qu'elle soit fondamentale ou clinique, ne se déroulait à l'origine qu'à l'hôpital. En élargissant ces premiers projets, les médecins du CHL ont créé quelques laboratoires de recherche, qui sont rapidement devenus le Centre de Recherche Publique-Santé (CRP-Santé). Depuis, les deux institutions sont fortement liées, avec des médecins ainsi que des infirmiers/ères impliqués à la fois au CRP-Santé et à l'hôpital. Au fil des années, la recherche fondamentale se déroule de plus en plus au CRP-Santé et la recherche clinique, impliquant les patients et leurs traitements, est centralisée au CHL. La création du CIEC (Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique) en 2008, au cœur du CRP-Santé, avec une forte implication des médecins du CHL, était une première tentative de mettre en œuvre des études cliniques au Luxembourg. Convaincu que la recherche médicale conduit à une amélioration de la qualité des soins des patients, le CHL s'est engagé à poursuivre le développement et à renforcer la qualité des essais cliniques.

Le *Luxembourg Institute of Health* (LIH), avec sa biobanque «*Integrated Biobank of Luxembourg*» (IBBL), constituent ensemble un acteur clé de la recherche fondamentale au Luxembourg dans le domaine de la cancérologie, la santé de la population, l'infectiologie et l'immunologie. Le Centre de compétences en méthodologie et statistiques (CCMS) et le

Centre d'investigation et d'épidémiologie clinique (CIEC) sont deux centres au LIH avec une grande expertise dans la recherche clinique, qui visent à soutenir les unités de recherche du LIH, d'autres institutions de recherche, universités internationales et acteurs de l'industrie pharmaceutique, en leur fournissant une méthodologie clinique, des services statistiques de haute qualité et un support opérationnel efficace.

Le CCMS fournit un soutien méthodologique dans la planification et l'analyse statistique, ainsi que le traitement des données en offrant ainsi une formation en statistique et un soutien à la rédaction d'articles. En outre, il fournit des services de conseil pour l'industrie pharmaceutique, assiste au *Data Safety Monitoring Board* dans le monde entier pour des essais cliniques et s'engage dans la recherche collaborative avec divers partenaires externes, par exemple l'OMS et diverses universités.

Le CIEC agit en tant que centre national coordinateur des activités de recherche clinique impliquant des cliniciens de divers domaines médicaux. Il est synonyme d'excellence dans l'accompagnement opérationnel de la recherche clinique avec le respect des droits des patients, la confidentialité des données et en offrant aux patients au Luxembourg la possibilité d'accéder à de nouvelles approches thérapeutiques innovantes. Depuis sa création en 2008, le CIEC a coordonné des études cliniques avec près de 10.000 patients inclus dans plus de 180 projets de recherche. Il coordonne actuellement 75 projets, dont 59 universitaires et 16 essais cliniques menés par l'industrie pharmaceutique. Cette performance n'a été possible que grâce à une équipe extrêmement engagée et hautement qualifiée. ■

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

CITREX

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

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

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



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

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



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

L'espoir d'un avenir serein pour le secteur de la psychiatrie au Luxembourg ?

Telle est la réalité: la spécialité de psychiatre attire peu les étudiants en médecine. Dans la plupart des pays d'Europe, la pénurie de médecins spécialistes en psychiatrie devient de plus en plus inquiétante. Le Dr Laurent Le Saint, psychiatre-psychothérapeute au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), aborde avec nous cette problématique qui touche particulièrement le Luxembourg. L'occasion aussi de revenir, dans cet article, sur le métier de psychiatre, d'éclairer son rôle et sa fonction au sein des spécialités médicales, et ainsi de créer, nous l'espérons, des vocations.

Céline Buldgen



La spécialité en psychiatrie reste, encore aujourd'hui, peu attractive auprès des jeunes médecins en cours de cursus dans toute l'Europe. Pourquoi, selon vous ?

Dr Le Saint: «C'était déjà le cas lorsque j'ai commencé mes études de médecine. Les raisons ? Il persiste une forte image négative de la psychiatrie et des psychiatres, ainsi qu'une stigmatisation des patients atteints de troubles mentaux, même si, il est vrai que l'on aborde de plus en plus le sujet des maladies mentales dans les médias, ce qui tend à démystifier le monde de la psychiatrie.»

«Les jeunes médecins sont plus attirés par des spécialisations qui leur

semblent plus attractives telles que la cardiologie, la gynécologie, etc... Les pathologies psychiatriques qui ne sont pas définies par un paramètre biologique mais plus par des modalités comportementales et émotionnelles spécifiques, peuvent être une des raisons de leur choix. Dans certains pays, notamment en Suisse, il n'est pas rare de voir des médecins pratiquant la médecine générale ou la médecine interne qui, vers l'âge de 35-40 ans décident de changer de spécialité

professionnelle et de s'orienter vers le domaine de la psychiatrie.»

Avez-vous un message à faire passer aux étudiants en médecine et aux jeunes internes ?

Dr Le Saint: «Je les invite à venir faire un stage en service de psychiatrie et de voir le travail que l'on fait à l'hôpital. Nous ne sommes plus aujourd'hui uniquement dans une approche

«Si notre métier a des aspects positifs, les contraintes actuelles (gardes successives, difficultés de recrutement,...) engendrent une certaine pénibilité de notre travail.»

Dr Laurent Le Saint

«Chères consœurs, chers confrères, il n'y a pas d'âge pour envisager une réorientation vers une spécialisation en psychiatrie. La maturité en âge et l'expérience de la vie peuvent être d'ailleurs un atout.»

Dr Laurent Le Saint

humaniste, littéraire et artistique de la psychiatrie comme cela était le cas au siècle dernier.»

«La psychiatrie moderne du XXI^e siècle se tourne également sur l'apport des neurosciences. Les divers outils de neuro-imagerie et le développement de protocoles de recherche en neurosciences sont forts intéressants pour celles et ceux qui sont attirés davantage par une psychiatrie neurobiologique.»

Quelle est la problématique actuelle de votre spécialité dans les hôpitaux ?

Dr Le Saint: *«L'une de nos grandes préoccupations actuelles est la difficulté de recrutement des assistants en psychiatrie. Habituellement, nous avons des internes en psychiatrie qui venaient régulièrement de Belgique, parfois de France et d'Allemagne.»*

«Depuis la rentrée universitaire 2020-2021, nous n'avons reçu aucun interne en psychiatrie au CHL. Pour la Belgique, cette situation s'explique en majeure partie par le fait que les lieux de stage au Luxembourg sont considérés depuis 2019 comme «stage à l'étranger» et la sélection de candidats européens pour la psychiatrie à l'ULB s'est montrée plus sévère en 2020, en lien au quota des filières médecine générale et spécialités, à maintenir en Belgique. La France a des modalités de stage pour les assistants de psychiatrie et de pédopsychiatrie selon une maquette spécifique, difficilement compatible avec celle du

Luxembourg. Enfin, l'Allemagne et la Suisse ont des taux de rémunération plus attractifs et les assistants ne sont de ce fait pas intéressés de venir effectuer des stages dans notre pays.»

«Le contexte actuel dans lequel est positionnée la spécialité psychiatrie au Luxembourg, et de façon générale dans les autres pays européens, est difficile. La situation devient de plus en plus critique. D'ici 15 ans, notre spécialité au Luxembourg se réduira quantitativement d'environ 80%, en raison des départs en retraite, si rien n'est fait. On court à une véritable catastrophe pour la santé mentale au Luxembourg, d'autant que les missions et les tâches des psychiatres ne cessent d'augmenter de façon générale.»

Des solutions envisageables pour remédier à la pénurie de psychiatres au Luxembourg ?

Dr Le Saint: *«Actuellement, nous sommes toujours dans une phase de réflexion entre confrères psychiatres et pédopsychiatres, afin de surmonter les difficultés démographiques de notre spécialité. Au 25 janvier 2021, le Luxembourg comptait 117 psychiatres et 21 pédopsychiatres (Site du Collège médical Lux). Selon le rapport Lair du 01-10-2019, il apparaît*

que les populations des psychiatres et pédopsychiatres sont en stagnation sur le nombre et, une décroissance quantitative massive est à prévoir compte tenu des départs en retraite qui se profilent dans les quinze années à venir, et l'absence de nouveaux jeunes psychiatres.»

«Ainsi, 81% des psychiatres adultes et 63% des pédopsychiatres, partiront en retraite dans les seize prochaines années. Si rien n'est fait pour un recrutement futur de psychiatres, l'offre de soins en santé mentale dans notre pays se réduira de façon massive. Il est donc nécessaire de trouver en urgence des solutions et de nouvelles stratégies.»

«Une première piste pourrait être celle de créer des accords avec d'autres universités européennes que celles que nous avons déjà en Belgique, France et Allemagne. Mais ce n'est pas simple dans les autres pays européens, car il n'y a pas non plus pléthore d'assistants en psychiatrie. De plus, ces derniers en stage au Luxembourg, repartiraient probablement par la suite dans leur pays d'origine.»

«Une seconde piste serait de réfléchir à élaborer une formation de spécialité psychiatrique, avec l'université de Luxembourg (2 options: un Diplôme d'Etudes Spécialisé de psychiatrie adulte + un Diplôme d'Etudes Spécialisé de psychiatrie infanto-juvénile), ce qui aurait pour principal avantage à ce que de futurs collègues psychiatres formés au Luxembourg s'installent par la suite, sur notre territoire.» ■

«Si rien n'est fait pour un recrutement futur de psychiatres, l'offre de soins en santé mentale dans notre pays se réduira de façon massive.»

Dr Laurent Le Saint

Le métier de psychiatre

Le terme psychiatrie qui signifie étymologiquement «médecine de l'âme», a été introduit par Johann Christian Reil en 1808 (Allemagne). La psychiatrie est une spécialité médicale qui est dédiée aux soins des troubles mentaux. Ces derniers sont des perturbations pathologiques des pensées, des émotions et du comportement et sont à l'origine d'une souffrance ressentie et d'une gêne fonctionnelle dans l'établissement des relations sociales.

Historiquement, la psychiatrie correspond à l'individuation progressive de la notion de la maladie mentale, secondaire aux débats sur la destruction soma-psyché.

C'est une spécialité qui s'est nourrie au fil du temps, des connaissances acquises du fonctionnement de l'esprit (psychisme) et du cerveau (neurosciences).

Elle soigne des plaies invisibles et est parfois baptisée aussi la «chirurgie de l'âme». Elle s'étend du diagnostic au traitement, en passant par la prévention des troubles mentaux, incluant

«La mission du psychiatre est multiple: soins, prévention d'aggravation et de décompensations psychiatriques ultérieures, thérapies de résolution de conflits,...»

Dr Laurent Le Saint

les divers troubles cognitifs, comportementaux et affectifs.

Elle se colore de plus en plus de neurosciences et d'une dimension communautaire.

Formation du psychiatre

Suite à sa formation de base de médecine (validation de la 6^e année), le candidat assistant choisit parmi l'ensemble des spécialités, la psychiatrie. La durée de la spécialisation est variable d'un pays à l'autre: 4 années pour la France, 5 années pour la Belgique et l'Allemagne et 6 années pour la Suisse.

Parallèlement à ses stages cliniques au sein de divers services réputés comme

formateurs, l'assistant en psychiatrie reçoit un enseignement solide et structuré, récapitulé en divers items (voir encadré).

Exercice professionnel du psychiatre

Le psychiatre exerce habituellement en cabinet privé, en clinique ou à l'hôpital, sur le mode salarial ou libéral.

La mission du psychiatre est multiple: soins, prévention d'aggravation et de décompensations psychiatriques ultérieures, thérapies de résolution de conflits, de développement de soi, expertises auprès d'assurances, des institutions ou des tribunaux,...

Sa pratique professionnelle s'appuie sur un travail d'équipe ou de réseau, entre d'étroites collaborations avec divers professionnels: médecin de famille, intervenants de structure médico-sociale ou sociale, infirmière psychiatrique et générale, psychologue, assistante sociale, éducateur,

La formation de l'assistant en psychiatrie:

«Le soin psychiatrique passe essentiellement par la parole.»

Dr Laurent Le Saint

ergothérapeute, arthérapeute, magistrat,...

Suivant ses affinités, il peut, suite à sa formation, acquérir une compétence ou une hyperspécialisation en psychiatrie gériatrique, addictologie, psychiatrie légale/Forensic, ethnopsychiatrie, psychiatrie du travail, psychotraumatologie, psychosomatique.

Parfois, le psychiatre souhaite se réorienter en pédopsychiatrie. Il doit pour ce faire, reprendre un cursus complet de quatre à cinq années, en psychiatrie infantile-juvénile (l'inverse est aussi possible avec la même exigence).

Double formation: psychiatre & psychothérapeute

Certains auteurs parlent d'un nouveau métier, d'autres d'une complémentarité. Le psychiatre intègre à la fin ou après son cursus de spécialisation, une formation de psychothérapeute, basée essentiellement sur le choix d'un des modèles de psychothérapie: thérapies psychanalytiques et d'inspiration psychanalytique, thérapies systémiques et familiales, thérapies cognitivo-comportementales, thérapies humanistes, thérapies psycho-corporelles.

Il est difficile pour les générations actuelles de psychiatres et psychothérapeutes de s'imaginer une pratique psychiatrique sans aucune référence psychothérapeutique.

Le double titre permet de proposer à chaque patient qui le nécessite, une

• **Connaissances de base:**

- psychologie et psychopathologie du développement,
- psychologie de la santé/ psychologie médicale,
- neurobiologie, neurophysiologie et neuropsychologie,
- physiologie du sommeil et ses troubles,
- psychologie générale: cognition, émotion, apprentissage, motivation, comportement,
- psychologie familiale, dont le développement du comportement sexuel,
- testings psychométriques et psychopathométriques,
- génétique psychiatrique,
- diagnostique de laboratoire et toxicologique.

• **Psychiatrie:**

- bases de la psychiatrie, histoire de la psychiatrie et de la psychopathologie,
- bases philosophiques et épistémologiques de la psychiatrie,
- psychopathologie générale et spéciale,
- nosographie générale des troubles psychiatriques,
- classifications internationales (CIM, DSM),
- épidémiologie des troubles psychiques,
- prévention des troubles psychiques,
- traitement psychiatrique-psychothérapeutique intégré.

• **Psychopharmacologie et traitements biologiques:**

- psychopharmacologie générale, les traitements psychotropes,
- bases légales de la prescription des stupéfiants,
- sismothérapie,
- luminothérapie.

• **Traitements socio-psychiatriques:**

- psychologie sociale, théorie des systèmes,
- institutions sociales psychiatriques, psychiatrie communautaire et les traitements, psychiatrie de secteur,
- réhabilitation psychiatrique, sociothérapie, thérapie de milieu, ergothérapie, travail auprès des proches, intervention de crise en psychiatrie sociale et communautaire,
- évaluation de la capacité ou l'incapacité de travail.

• **Psychiatrie d'urgence et interventions de crise:**

- reconnaissance et prise en soins d'un comportement suicidaire, des urgences en psychiatrie,
- concepts d'intervention de crise.

• **Psychiatrie d'enfants et d'adolescents:**

Lorsque l'assistant choisit la filière de pédopsychiatrie, les connaissances acquises aussi sur cinq années sont très approfondies.

• **Psychiatrie de la personne âgée ou psychiatrie gériatrique (3^e et 4^e âge).**

• **Psychiatrie de consultation et liaison, psychosomatique.**

• **Psychiatrie des addictions/addictologie.**

• **Psychiatrie légale/Forensic.**

• **Psychiatrie des personnes atteintes de retard mental.**

• **Psychiatrie transculturelle.**

L'assistant effectue divers travaux: présentation orale lors d'un congrès et rédaction d'un mémoire ou d'un article de fin d'études.

Enfin, la formation à la spécialisation est validée par une commission nationale d'agrément.

psychothérapie stricto sensu. Avantage non négligeable, pour diffuser cette forme de traitement, la psychothérapie est alors pratiquée en première intention par son prescripteur.

Démarche et qualités du psychiatre

Le psychiatre par son savoir-faire, s'informe lors de la première consultation, des raisons qui ont amené le patient à consulter, en l'interrogeant notamment sur ses symptômes, les ressentiments sur son quotidien, leur degré d'importance. Si nécessaire, il peut prescrire des analyses de laboratoire et parfois divers examens complémentaires tels qu'imageries cérébrales, EEG,...

Le soin psychiatrique passe essentiellement par la parole. De formation médicale, il peut prescrire au besoin des médicaments.

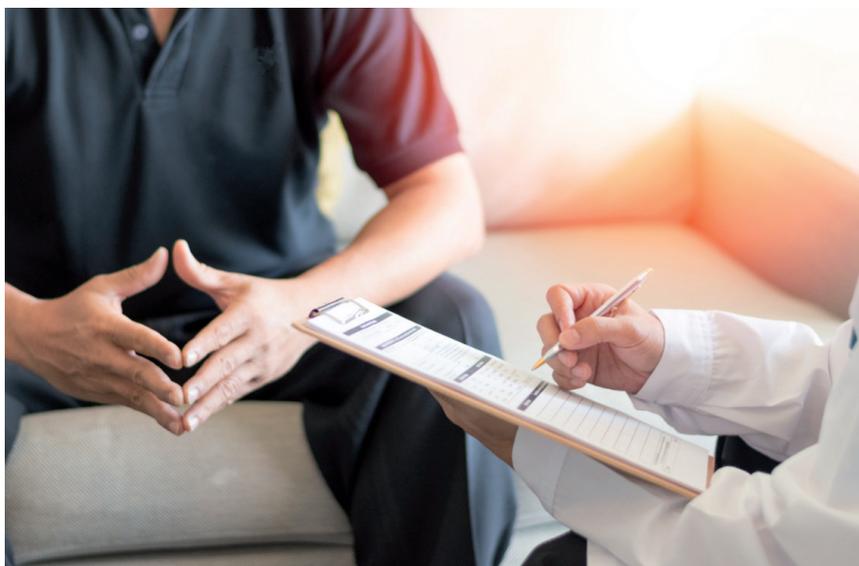
Le psychiatre explique au patient les hypothèses des principaux modèles en psychiatrie, permettant de préciser le contenu et l'organisation du traitement envisagé.

Il a aussi pour mission d'informer le patient et les proches, une information guidée par le principe d'une information partagée, en fonction des connaissances, avis et prise de position et du psychiatre. L'information au patient permet d'apporter la précision que le diagnostic psychiatrique ne définit pas la personne.

Il est important que le patient se sente à l'aise avec son psychiatre, sinon il est préférable qu'il cherche un autre confrère.

L'écoute et l'observation sont au centre du travail du psychiatre, et ce quel que soit l'âge du consultant.

Il est neutre et ne juge pas. Il aide le patient à prendre conscience de ce qui



«Il est difficile pour les générations actuelles de psychiatres et psychothérapeutes de s'imaginer une pratique psychiatrique sans aucune référence psychothérapeutique.»

Dr Laurent Le Saint

l'affecte. Il se doit d'être attentif, patient et équilibré.

D'esprit d'analyse et de synthèse développés, il a une capacité de concentration et de rigueur. Altruiste et empathique, il fait preuve d'humanité et d'humilité.

Il est inscrit au collège médical et se doit comme tout médecin de respecter le code de déontologie médicale.

Outre son métier, le psychiatre se doit de préserver un équilibre de vie saine et avoir des espaces de ressourcement propres. Il évite ainsi une charge de stress cumulée excessive qui peut avoir des conséquences redoutables sur sa santé.

Les aspects positifs du métier de psychiatre

Les psychiatres dans diverses enquêtes, vouent habituellement une passion et un investissement important pour leur spécialité.

La dimension humaine de leur profession est très souvent mise en avant:

- contact avec le patient,
- richesse de la relation qui se noue entre le psychiatre et le consultant,
- intérêt et la richesse qu'apporte le travail en équipe et les échanges entre professionnels,
- diversité de la spécialité,
- clinique passionnante,
- aspect stimulant sur le plan intellectuel,
- satisfaction éprouvée quand le psychiatre vient en aide à un consultant et sur la reconnaissance de ce dernier. ■

*Dr Laurent LE SAINT, M.D.-M.P.H.
Psychiatre-Psychothérapeute F.M.H.
Addictologue/Sexologue Clinicien
Responsable de la Clinique des
Troubles Emotionnels
Service de psychiatrie adulte
4, r. Ernest Barblé
L-1210 Luxembourg
lesaint.laurent@chl.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.



Bilan de Patrimoine & Professions libérales de santé: le temps du diagnostic s'impose

Après une année particulièrement intense pour les professionnels de la santé, et la nouvelle qui s'annonce tout aussi soutenue, et s'il était temps d'effectuer un bilan de votre patrimoine?

Les professionnels de la santé au Luxembourg doivent gérer de front une activité intense, des investissements et charges administratives croissants et mobiliser des efforts soutenus pour faire face à la pénurie médico-soignante annoncée. Il ne leur reste que peu de temps à consacrer à leur situation patrimoniale. Pourtant, tout comme en matière de santé, des bilans réguliers de leur stratégie patrimoniale en fonction des étapes de leur vie et des mesures «préventives», ou du moins d'anticipation, permettent d'éviter des effets néfastes sur le long terme.

Connaître nos clients, leurs besoins et adopter une vision holistique de la gestion de leur patrimoine conciliant objectifs professionnels et personnels est le savoir-faire de Banque Havilland. Ainsi, au-delà des problématiques d'anticipation de la retraite des indépendants, nous accompagnons nos clients professionnels de la santé dans le choix de solutions sur-mesure pour gérer leur patrimoine dès à présent et préparer l'avenir.

A ce titre, les solutions d'assurance-vie luxembourgeoise en unité de comptes constituent un des pivots d'une gestion patrimoniale sur-mesure, sophistiquée et flexible. Elles complètent efficacement les assurances épargne-retraite proposées aux indépendants depuis le 1^{er} janvier 2019. Les solutions d'assurance-vie en unités de compte permettent de bénéficier de performances supérieures via une gestion dédiée, tout en conser-



Karen Ruphy, Senior Wealth Planner à Banque Havilland S.A.

vant une disponibilité immédiate des fonds en cas de besoin et peuvent être mises en garantie d'un prêt afin de bénéficier des effets de levier et ainsi accroître les performances du patrimoine financier.

Outils de gestion mais également de transmission de patrimoine, ces solutions sont disponibles pour les résidents luxembourgeois comme pour les frontaliers, et s'adaptent quel que soit le lieu de votre future résidence.

En dehors des enveloppes assurantielles, en cette période où les rendements des produits de placements traditionnels sont au plus bas et les marchés très volatils, afin d'augmenter le rendement de votre épargne, vous pouvez également confier directement la gestion de cette épargne à des professionnels (gestion discrétionnaire) ou être accompagné dans vos décisions par des professionnels de la finance (gestion conseil).

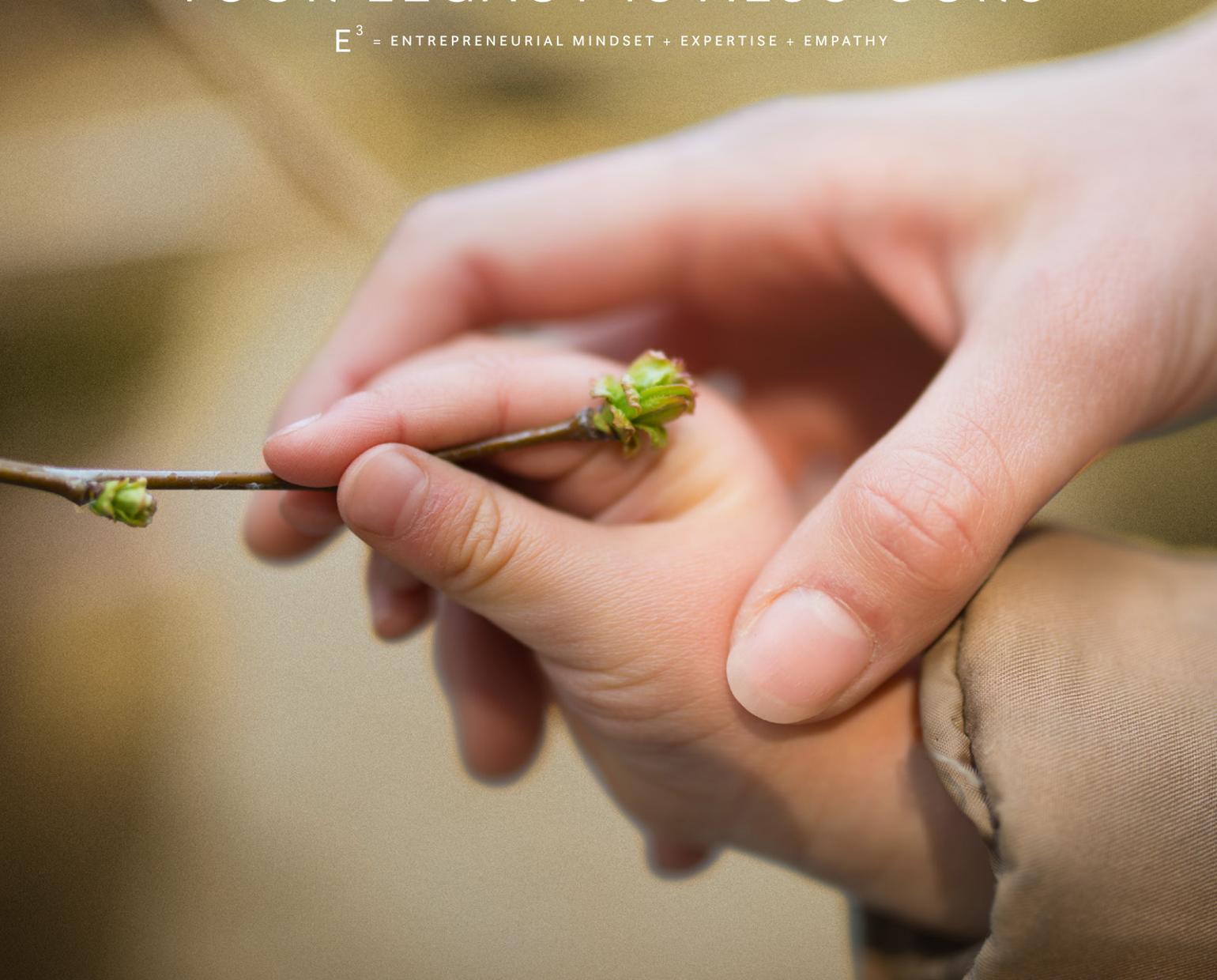
Enfin, avec 67% des médecins établis à Luxembourg nés à l'étranger et

la totalité des professions médicales ayant un parcours universitaire hors des frontières luxembourgeoises, les éléments d'extranéité jalonnent incontestablement le parcours de vie des professionnels de la santé.

Or, savez-vous que la mobilité internationale a pu avoir, à votre insu des conséquences importantes et souvent méconnues sur la loi applicable à votre régime matrimonial ainsi qu'à votre succession? Quelles sont les conséquences sur votre succession de la présence d'héritiers ou de biens immobiliers hors du Luxembourg? Comment structurer l'acquisition de votre résidence à l'étranger? L'effet de levier par l'emprunt est-il opportun pour votre situation personnelle? Autant de questions auxquelles l'expertise et l'expérience des conseillers de Banque Havilland vous aideront à répondre en vous assistant pour établir un diagnostic personnalisé de votre situation patrimoniale. Et si en 2021, vous confiez la santé de votre patrimoine à des spécialistes? ■

YOUR LEGACY IS ALSO OURS

E³ = ENTREPRENEURIAL MINDSET + EXPERTISE + EMPATHY



As a bank established by a family, we truly understand the importance of managing and preserving your wealth from personal and professional perspective. At Banque Havilland, we harness the entrepreneurial mind-set of our founder with the expertise and empathy of our professional teams to deliver tailored wealth management solutions to build and protect your legacy. Contact us at banquehavilland.com



BANQUE
HAVILLAND

LUXEMBOURG

BANKING SERVICES INVESTMENT SERVICES INSTITUTIONAL SERVICES

LUXEMBOURG LONDON MONACO LIECHTENSTEIN DUBAI GENEVA ZURICH



Trois livres de médecine rédigés ou imprimés à Luxembourg

La bibliothèque nationale de France conserve un volume médical précieux, provenant de l'ancienne bibliothèque de l'abbaye St. Willibrord à Echternach: le Ms. 11219, écrit sur parchemin, à deux colonnes comptant en tout 233 feuilles, dont une mutilée (page 242). Le manuscrit, une «Summa medicinalis» date du 9^{ème} siècle et se compose de plusieurs entités, e.a. d'une traduction des aphorismes d'Hippocrate, d'une chirurgie d'Eliodure et de plusieurs textes gynécologiques. Le livre fut présenté aux lecteurs luxembourgeois dans le «Das Luxemburger Land, fasc. n°47 (pp. 662-1664)» du 25 novembre 1883. Nous ignorons où il fut rédigé. Ce Ms. provient d'Echternach, mais a été copié en France occidentale d'après B. Bischoff. J. Vezin signale plusieurs indices, dont le signe de renvoi en forme de psi et le point d'interrogation (très fréquent aux ff. 26-39, de première main) en usage sous Charles le Chauve, qui permettraient d'attribuer la copie au scriptorium de l'abbaye parisienne de Saint-Denis.

Dr Henri Kugener

Depuis que les livres ne sont plus manuscrits mais imprimés, les imprimeurs sont quasi obligatoirement mentionnés.

En 1471 les trois premiers livres de médecine: le «Liber servitoris» d'Abulcassis, l'«Antidotarium» de Nicolas de Salerne et les «Oeuvres» de Mesué le jeune étaient les premiers livres de médecine à être imprimés à Venise - des «incunables» donc.

Le premier livre de chirurgie né sur une

presse était la «Summa conservationis et curationis: Chirurgia» de Guillaume de Saliceto parue à Piazenza en 1476 (impr. Johannes Petrus de Ferratis); le deuxième fut «Le Guidon de la pratique en cyrurgie» de Guy de Chauliac, paru à Lyon en 1478 (impr. Barthelmy Buyer), illustré (!), montrant déjà des instruments de chirurgie.

Pour le reste, les illustrations souvent se limitaient au portrait de l'auteur, en noir et blanc d'abord, plus tard coloré à la main et finalement imprimé en

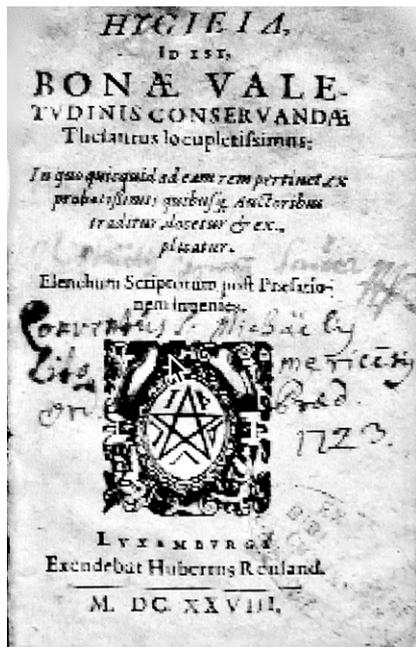
couleur à la suite de l'invention par Jacob Christoph Le Blon (1667-1741) de l'impression d'images demi-teinte en couleurs.

Ces premières incunables médicales sont rares - William OSLER (Incunabula medica. A study of the earliest printed medical books 1467-1480. Oxford, 1923. Réimpression, 1994) en recensa 217.

Entre les années 1501 et 1530 environ, on parlera de «post-incunables».

Livres made in Luxembourg

Le Luxembourg comme pays agricole - sans université ni académie - ne présente pas les caractéristiques qui favorisent le travail scientifique. Rares sont les publications médicales issues de presses indigènes.



En 1628 parut chez Hubert Reuland un livre intitulé «*Hygieia id est Bonae Valetudinis conservandae thesaurus locupletissimus: in quo quicquid ad eam rem pertinent, ex probatissimis quibusque auctoribus traditur, docetur & explicatur: Elenchum scriptorum post praefationem invenies*». La

«En 1471 les trois premiers livres de médecine: le *Liber servitoris* d'Abulcassis, l'«*Antidotarium*» de Nicolas de Salerne et les «*Oeuvres*» de Mesué le jeune étaient les premiers livres de médecine à être imprimés à Venise.»

John Rylands Library de Manchester et l'Université d'Ottawa en conservent un exemplaire respectivement – une compilation d'écrits de Diocles de Carystus (4^{ème} siècle), de Jean Fernel, d'Anastasio l'Epigrammatiste et de Guglielmo Gratarolo. Fernel (1497-1558), originaire de Montdidier dans la Somme, était médecin de la Cour et membre de la Faculté de médecine de Paris. Gratarolo (1516-1568), un médecin et alchimiste calviniste originaire de Bergamo mena une vie dominée par la persécution religieuse: on le retrouve dans les Grisons en Suisse, à Straßbourg, à Marbourg et finalement à Bâle où il mourut. J'ignore les compétences médicales des deux autres auteurs cités.

Hubert Reuland (1590-1661) de St. Vith avait été autorisé à établir une officine à Luxembourg en 1618. A partir de 1640 nous le retrouvons à Trèves.

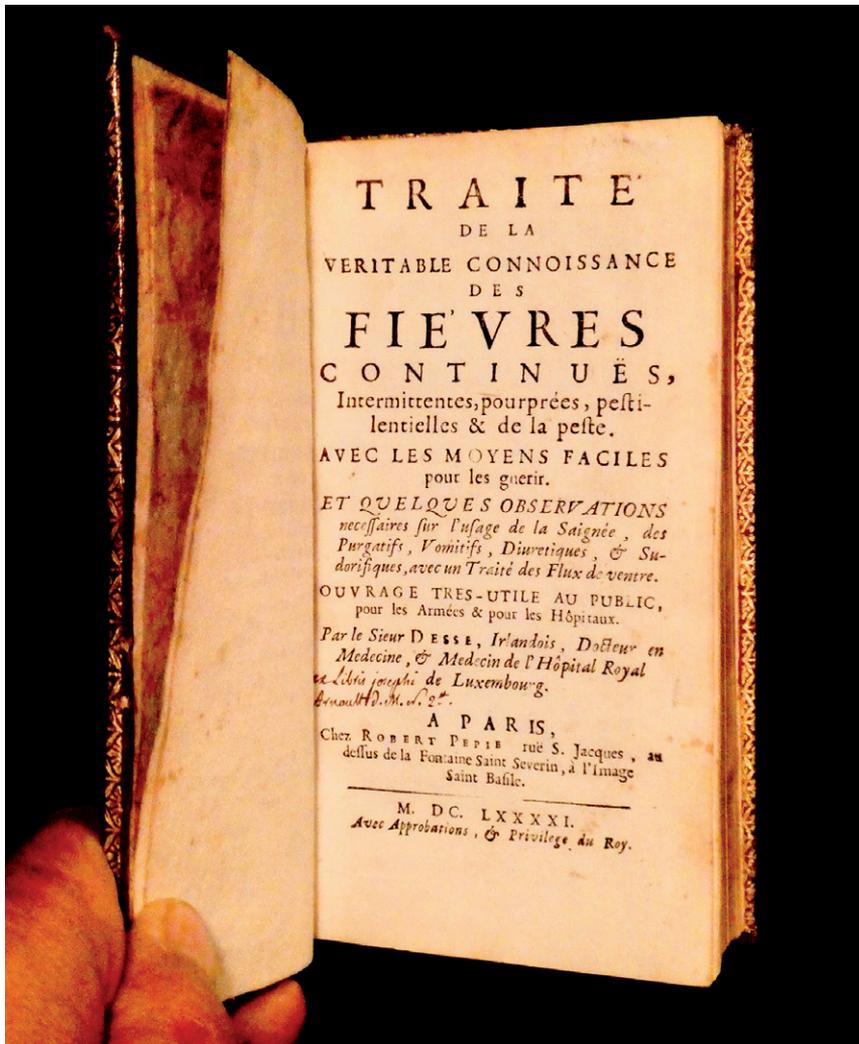
Un médecin de la garnison Desse «médecin de l'hôpital militaire de Luxembourg» publia son livre sur les fièvres en 1690, non pas à Luxembourg, mais à Paris.

Le livre traite essentiellement des fièvres et des moyens pour les guérir (p.42-164). On y trouve en plus des observations sur l'usage de la saignée (p.165-185), des purgatifs, des vomitifs, des diurétiques et des sudorifiques (p.286-226), un traité des flux de ventre (p.227-308).

La peste, les fièvres, et les flux de ventre, l'auteur considère ces affections comme les maladies les plus communes et les plus dangereuses, particulièrement chez les soldats (Préface). Desse s'intéresse en particulier au quinquina (p.107), récemment introduit en France. L'ouvrage est intéressant pour connaître les conceptions de l'époque sur les fièvres considérées comme «*une fermentation dérèglée, ou une trop grande effervescence de la masse du sang*» (p.2) et sur la peste. Desse ne croit pas à l'origine astrale de la peste (p.124), invoquée par beaucoup de ses contemporains. Pour ne pas offusquer les milieux ecclésiastiques il s'empresse de donner sa place au ciel: «*Je ne prétends pas néanmoins insinuer par-là que Dieu laissant agir les causes secondes, ne nous fournisse pas les moyens de re-*

DIAMICRON® 60mg
gliclazide





Traité de la véritable connaissance des fièvres continues, intermittentes, pourprées, pestilentielle et de la peste, par le Sieur Desse, Irlandois, Docteur en Médecine, & Médecin de l'Hôpital Royal de Luxembourg, Paris, chez Robert Pepie, 1691, (1 vol. in-12°, 308 pages).

médier à leur dérèglement, puisque l'écriture nous apprend, que Dieu nous a envoyé la Médecine du Ciel & que l'homme sage ne la doit pas mépriser» (p.124).

Le chirurgien militaire Honoré Saint-Cristau, avait été reçu bourgeois de la ville en 1686, se sentant de ce fait moralement obligé de publier son livre dans sa nouvelle patrie: en 1697 il fit imprimer sa «Chirurgie pratique» chez Paul Barbier à Luxembourg-Ville, un imprimeur ordinaire du Roi [de France]. Mon exemplaire, à la tranche dorée, porte sur le frontispice l'an-

notation à la plume «ex libris josephi ARNOULT, un bibliophile nantais bien connu, docteur régent de la Faculté de médecine en l'Université de Nantes et recteur en 1776.

«Cristau y donne l'Histoire d'une tumeur enkistée, & l'on voit qu'il joint à l'usage des incisions celui des

«Le Luxembourg comme pays agricole - sans université ni académie - ne présenta pas les caractéristiques qui favorisent le travail scientifique.»

cautères» (Antoine Portal, Histoire de l'anatomie et de la chirurgie, Paris tome quatrième, 1770 p.213).

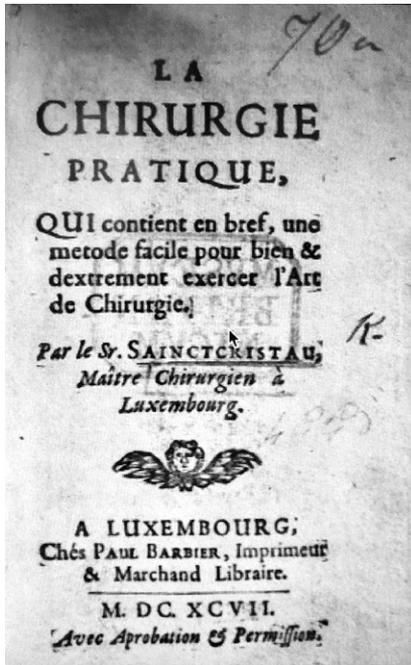
Cristau a suivi la troupe à Piéton au nord-ouest de Charleroi (p.75), à Arbois en Bourgogne (p.91), à Laroche dans les Ardennes (p.102), à Mont-Royal (p.123) près de Traben-Trarbach (p.123).

Son livre si riche en recettes médicales, bien qu'il se trouve dans le fond de la BNL (Réserve précieuse, cote I.L. F24), n'a pas été jugé digne de figurer dans la publication parue à Luxembourg en 1995 «De Vésale à Laennec, Médecine et pharmacie dans les collections de la Bibliothèque nationale».

Les DESSE

Richard Desse médecin né en Irlande, paroisse de Fore, vint à Sedan et épousa, le 15 février 1674, Charlotte de Fouquet. De ce mariage deux enfants naquirent à Luxembourg:

- le 20.1.1685 Magdalena-Isabella-Maximiliana, fille de Richard DESSE «medici Regy in hoc praesidio et Dnae Carolinae de Fouquet». «Dnus Carolus Joseph de la Bruière Lieutenantius Regius in hac urbe» était parrain, «Illus. Dna magdalena Isabella Comitissa de Cronebourg vidua de Schoenbourg» était marraine (AVL LU I 32/3 fol 303 r). Elle épousera Jean Bernard et mourra à Saint-Estèphe le 28.5.1759.
- le 29.7.1689 Matthias-Stephanus «filius legitimus Dni Richardi DESSE, Doctoris medicinae, et Carolae Fouquet». «Dnus Mathias Duchamps, Aide Major huius urbis» était parrain, «Magdalena francisca De Lucki, filia Dni De Lucki Controleur des Fermes du Roys en cette ville» était marraine (AVL LU I 32/3 fol 357 v).



La Chirurgie Pratique qui contient en bref, une méthode [sic] facile pour bien & dextremement exercer l'Art de Chirurgie, par le Sr. Sainctcristau, Maître Chirurgien à Luxembourg (1 vol. in-12°, 180 pages). Frontispice.

Du mariage d'Olivier DESSE et de Martine Michel deux enfants naquirent à Luxembourg:

- le 9 mars 1693 Ludovicus-Alexander-Caesarius «*filius leg. Domini Olivieri DESSE medici Regy et Martinæ Michel*». «*Dnus de la Bruyère Lieutenantius Regius in hac urbe*» était parrain, «*dna Anna Carolina de Faye uxor Dni Macaye Majoris huius urbis*» était marraine (AVL LU I 32/3 fol 457)
- le 16 septembre 1697 Emmanuel(a)-Maximiliana «*filia legitima Domini Olivery DESSE medici Regy in hoc praesidio et dominae Martinæ Michell conjugum*». Joannes Mahieu «*consiliarius et intendens regius pro hac provincia*» était parrain, «*Illustrissima dna Emmanuel-Maximiliana nata comitissa de Soetern*» était marraine (AVL LU I 32/3 fol 448 r).

Je n'ai pas réussi à faire la part des choses: qui des deux est l'auteur du livre «Traité des Fièvres», s'agit-il à la fin d'une coproduction ?

SAINT-CRISTAU

Le 29.3.1686 «Honoré sincristau natif de la paroisse de mos Cartais en Gascogne de Jean Sincristau son père et sa mère Genne dumont» fut reçu bourgeois de la ville de Luxembourg (AVL LU I 10/3).

Le 2 juillet 1682 il épousa Claire Augustin, fille d'un boulanger de la ville. De ce mariage sont issus 6 enfants, tous baptisés dans l'église paroissiale St. Nicolas à Luxembourg-Ville:

- le 2 décembre 1686 Julianus, fils de Honory de SAINTCRISTAN «chirurgi civis» et de Clara Augustin. Julianus Le CLERCQ «*medicus*» est parrain (AVL LU I 32/3 fol 326 v),
- le 4 août 1688 Marie-Thérèse, «*filia leg. Petri St. CHRISTOPHRE dicti La Pierre chirurgus et Clarae Augustin, civium*» (AVL LU I 32/3 fol 347 r),
- le 3 octobre 1692 Dominicus «*filius leg. honore Saint CHRISTOPHRE civium chyrurgy*» (AVL LU I 32/3 fol 393 r),

- le 18 février 1695 Joes-Laurentius, «*filius legitimus Honorati SAINCRISTAN, Magistri Chirurgien du Luxembourg et Clara Augustine*». «*Dns. Olivarius D'ESSE medicus Regius*» était parrain, Maria Chanassien l'épouse de directeur de l'hôpital Lullier, était marraine (AVL LU I 32/19 fol 191 r),
- le 27 novembre 1696 Maria-Barbara St.Cristan «*Domini Honorati St. CRISTAN et Clarae Augustinae filia*». «*Doctor Olivarius DESSE*» était à nouveau parrain (AVL LU I 32/19 fol 200 v),
- le 8 juillet 1698 Joannes «*filius Honorati SAINCRISTAN et Clarae Augustin conjugum civium et chirurgi*» (AVL LU I 32/3 fol 459 v).

Epilogue

La première publication me semble plutôt du type accidentel, l'imprimeur gagnant sa vie en imprimant. Les deux autres livres - plus spécifiquement luxembourgeois - sont produits dans un milieu d'immigrés voire sur un fond militaire: Desse, un immigré irlandais, Saint-Cristau, un Gascon, tous les deux au service de la garnison.

Des imprimeurs venus à Luxembourg eux aussi dans la foulée des troupes françaises qui occupent la ville depuis 1684: André Chevalier né à Bourg-en-Bresse, Paul Barbier originaire de Metz - il quittera Luxembourg vers novembre 1700 pour aller s'installer à Nancy.

Vous dire que nous devons aux occupants de la place forte de Luxembourg bien plus que des ruines touristiquement inappréciables... ■

Lit.:

L.P. Fischer et J.-C. Bel, Les grands livres imprimés de la médecine, en particulier les incunables. Les grands auteurs médicaux du 15^{ème} au 19^{ème} siècle, Certificat d'Histoire de la Médecine, Université de Lyon 2007.



© Photo 1: Rem Villagr / Mudam Luxembourg - © Photo 2: White Cube (Ben Westoby)

Exposition

Deux oeuvres majeures

Mudam Luxembourg - Musée d'Art Moderne Grand Duc Jean présente la Collection Mudam et la Collection Pinault en dialogue. Le dialogue entre deux oeuvres majeures: une installation au sol de Cabrita (*1956, Lisbonne) de la Collection Mudam et une sculpture suspendue de Cerith Wyn Evans (*1958, Llanelli) de la Pinault Collection - constitue le 2^{ème} volet d'une collaboration entamée en 2019 avec la présentation des oeuvres de Danh Vo. La conversation se poursuit autour de la lumière et de la façon dont celle-ci devient matière et signe à part entière dans la pratique de ces deux artistes.

Jusqu'au 05 avril 2021 au Mudam Luxembourg

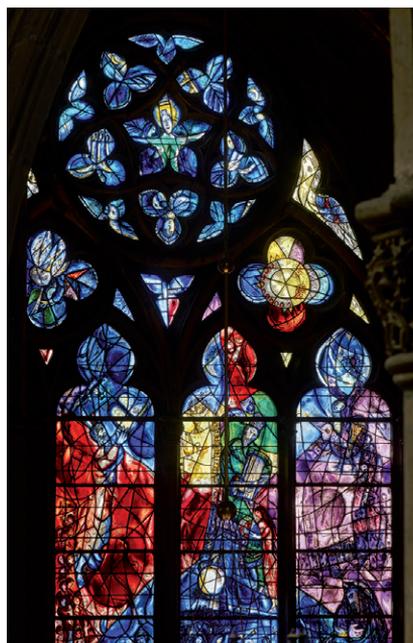
Exposition

Chagall, le passeur de lumière

«Le vitrail est exaltant, il lui faut de la gravité, de la passion. Il doit vivre à travers la lumière perçue.» Marc Chagall

Le Centre Pompidou-Metz consacre une exposition à Marc Chagall, ex-

plorant l'importance du vitrail dans l'oeuvre de l'artiste. Elle est conçue en partenariat avec le musée national Marc Chagall de Nice, où elle sera présentée ensuite dans une version renouvelée jusqu'au 20 septembre 2021. Les maquettes des vitraux réalisés pour de nombreux édifices entre 1958 et 1984, dans la région Grand



Est (Metz, Reims, Sarrebourg), l'Allemagne voisine (Mayence), le sud de la France (Nice, Voutezac) et à l'international (Israël, Etats-Unis, Angleterre, Suisse) sont rassemblées et mises en correspondance avec un ensemble de peintures, sculptures, céramiques et

dessins issus des collections du Centre Pompidou, du musée national Marc Chagall, de musées internationaux et de collections particulières.

Jusqu'au 26 avril 2021 au Centre Pompidou de Metz.

Spectacle

Laurie PERET

En accord avec Jean-Philippe Bouchard Productions. Sur la scène du CHAPITO, Laurie Peret nous présente ses chansons (sûrement dans un but lucratif), écrites et composées pour la plupart sur le piano de sa fille. Parce qu'elle s'évertue à les introduire, elle finit souvent par se perdre dans des explications ou des anecdotes dont on se passerait bien.

Derrière son air de pas y toucher et son apparente timidité, elle dit ou chante sans filtre ce qui lui passe par la tête.

«Un spectacle aussi bien pour les femmes que pour les hommes mais interdit aux mineurs parce que quand on sort c'est pas pour se taper les gamins des autres. Bisou.»

Un rendez-vous à ne pas manquer !

Le samedi 18 décembre 2021 au CHAPITO du Casino 2000 de Mondorf-les-Bains. Tarif: A partir de 32 euros. www.casino2000.lu



Le dieu des obstacles

Brina Svit est née à Ljubljana, en Slovénie où elle a suivi des études de français et de littérature comparée. Elle vit depuis 1980 à Paris. Ses premiers romans publiés en France *Con brio* et *Mort d'une prima donna slovène* (Prix

Pelléas 2001) ont été traduits du slovène (Gallimard «Du Monde entier» 1999 et 2001). Avec *Moreno* (2003), elle signe son premier livre en français, et écrit depuis chaque ouvrage dans les deux langues.

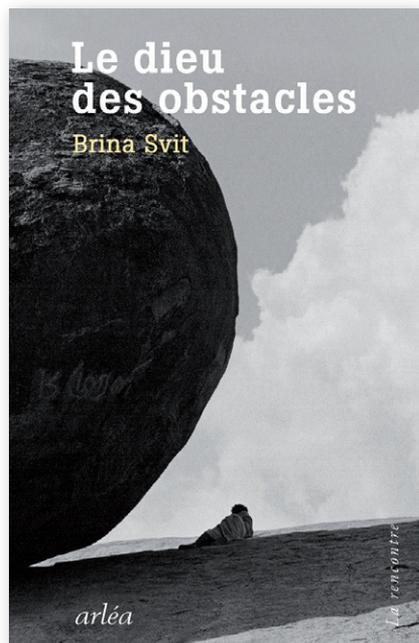
L'ouvrage

...je ne m'attendais pas à me retrouver dans cette situation en partant en Inde. À vrai dire, je n'avais aucune idée de ce à quoi je devais m'attendre. Je n'étais jamais venue en Inde, je n'avais jamais suivi de cure ayurvédique et je n'avais jamais entendu parler d'une ville avec un nom aussi long: Thiruvananthapuram.

Lorsque Brina Svit a atterri en Inde pour y soigner son mal de dos, elle ne pensait pas devoir affronter l'esprit malicieux des obstacles... ni les gens avec lesquels elle va devoir vivre derrière le grand portail du centre. Mais on n'est à l'abri de rien ! Les doctresses aux sourires généreux, les arbres splendides de la forêt tropicale, les corbeaux de la clairière, rien ne parviendra à



apaiser ce dieu des obstacles et du tonnerre qui ébranle le monde... en lui déléguant une nommée COVID-19. Seule y répondra la puissance romanesque de Brina Svit. Et notamment sous forme de devinettes, qui parcourent son récit: «Seul est digne de toi ce qui est bon pour tous. Seul mérite d'être produit ce qui ne privilégie ni abaisse personne.» ■



La peau dans tous ses états

Le Docteur Pierrette Gengoux, ancienne chef de clinique en Belgique et consultante à l'université en recherche et diagnostic, est une dermatologue spécialisée en immunologie (Master à l'université de Montréal).

Elle a consacré 40 ans à la recherche de la compréhension globale du patient par la thérapeutique en homéopathie. Cela lui a permis une résolution plus profonde des cas. Elle est co-fondatrice à Paris du Cercle d'Etudes et de rapprochement de la Dermatologie et de la psychanalyse.

L'ouvrage

La dermatologie, parce qu'elle est accessible à l'œil et annonce un désordre, réduit souvent la thérapeutique à une solution radicale de blocage de symptôme. Or dans le monde du vivant des

êtres complexes, on ne peut réduire l'être humain aux contingences de l'*Evidence based medicine*.

Le patient qui traîne une dermatose court les médecins pour trouver la fontaine de jouvence. C'est une pure illusion. Et le dermatologue souvent se lasse des cas incompréhensibles et des solutions insatisfaisantes.

Pourtant il existe une autre façon de regarder le symptôme peau. C'est l'homéopathie qui fournit un outil riche de connaissances du patient. L'homéopathie s'inscrit dans une histoire de l'humain au-delà de la peau, au-delà du physique.

Le symptôme dont use le patient pour exprimer un malaise est des plus complexes. Il ne peut être réduit à un mot, à un syndrome, au nom d'une maladie. ■

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

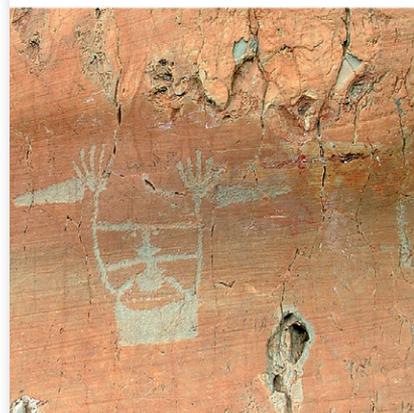
GAGNEZ

- > *Le dieu des obstacles* de Brina Svit
- > *La peau dans tous ses états* du Dr Pierrette Gengoux

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

LA PEAU DANS TOUS SES ÉTATS

Docteur Pierrette Gengoux MSc



LES ÉDITIONS DE L'HIRONDELLE

LA PSYCHIATRIE, UN MÉTIER D'AVENIR



N°132 FÉVRIER 2021
Semper
 LUXEMBOURG



Directeur général
 Dr Eric Mertens
 drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
 Françoise Moitroux
 fmoitroux@dsb.lu

Rédaction
 Céline Buldgen
 cbuldgen@dsb.lu

Sandrine Stauner-Facques
 sstauner@dsb.lu

Directrice artistique
 Nathalie Ruykens
 nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
 Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
 Dr L. Le Saint

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

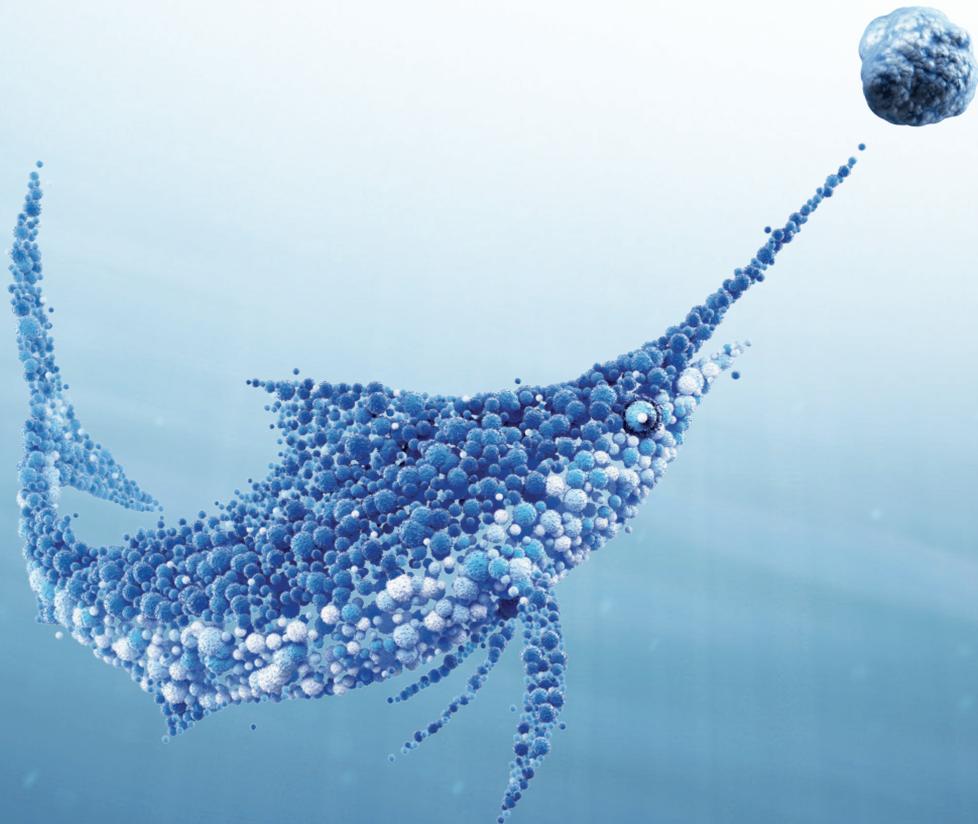




DON'T COMPROMISE in **LUNG CANCER**

REIMBURSED

in **1L ES-SCLC & STAGE III
UNRESECTABLE NSCLC^{1,2}**



For more information, visit www.azmedicines.be/imfinzi

1. SmPC Imfinzi, latest version. 2. RIZIV/INAMI/Liste Positive website, consulted on 30/11/2020.
NSCLC: non-small cell lung cancer; ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer.

INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 > 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP), 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.**

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

Indication	Dose recommandée d'IMFINZI	Durée du traitement
CBNPC localement avancé	10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines ^a	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois ^a
CBPC-SE	1 500 mg ^a en association avec une chimiothérapie ^a 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 Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 10 mg/kg d'IMFINZI toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. ^b 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. ^c Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant 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. ^d Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour. ^e 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 immunomédiés 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 ASAT ou une ALAT > 5-8 x LSN ou une bilirubine totale > 3-5 x LSN	Suspendre le traitement	
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN	Interrompre définitivement	
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	
Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde)	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3	Suspendre le traitement	
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Myocardite immuno-médiée	Grade 2	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
	Grade 3 ou 4, ou tout grade avec une biopsie positive	Interrompre définitivement	
Myosite/ Polymyosite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	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	
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 ^c	

^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 thérapie supplémentaire 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 gravis, 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 supplémentaire 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 (sévéres ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basée sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). Populations particulières. Population pédiatrique. La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Sujet âgé. Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 'propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. Insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique '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 (32,1 %), 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 (≥1/100 à < 1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe 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	0,2	Fréquent
Pneumonie ^{b,c}	Fréquent	8,9	3,5	Fréquent
Candidose buccale	Fréquent	2,1	0	Peu fréquent
Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d	Fréquent	1,7	<0,1	Fréquent
Grippe	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^e				Très fréquent
Anémie				Très fréquent
Thrombocytopénie ^f				Très fréquent
Leucopénie ^g				Très fréquent
Neutropénie fébrile				Fréquent
Pancytopenie				Fréquent
Thrombopénie immunitaire	Rare	<0,1	<0,1	
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ^h	Très fréquent	10,1	0,2	Fréquent
Hyperthyroïdie ⁱ	Fréquent	4,6	0	Fréquent
Thyroïdite ^j	Peu fréquent	0,8	<0,1	Fréquent
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,6	<0,1	Fréquent
Diabète sucré de type 1	Rare	<0,1	<0,1	Peu fréquent
Hypopituitarisme/hypophysite	Rare	<0,1	<0,1	
Diabète insipide	Rare	<0,1	<0,1	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit				Très fréquent
Affections du système nerveux				
Myasthénie gravis	Rare ^k	<0,1		
Encéphalite non infectieuse ^l	Fréquence indéterminée			

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)		Grade 3/4 (%)
Méningite ^m	Rare	<0,1	<0,1			
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 ^b	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	Peu fréquent	0,8	0,4	Fréquent	1,9	1,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée ^b	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
Pemphigoidé ^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						
Créatinémie 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
Œdème 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 périamygdalien, 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 cytomégalovirus, 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 neurophytie et baisse du taux de neutrophiles. ^f Inclut thrombocytopenie et baisse du taux de plaquettes. ^g Inclut leucopenie 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 aigüe, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée. ^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 pemphigoidé, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent. ^v 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. ^w Inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. ^x Inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. ^y Inclut fatigue et asthénie. ^z Inclut réaction à la perfusion et arctique débutant le jour du traitement ou 1 jour après. **Description des effets indésirables sélectionnés.** IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médies. 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-médies 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-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 3 006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée 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-médiée 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-médiée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 8 (1,7 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (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-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (<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-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 9 (0,3 %) 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 de la mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 39 patients. **Endocrinopathies immuno-médies.** **Hypothyroïdie immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 222 (7,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 222 patients, 218 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 5 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie immuno-médiée suivi d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie immuno-médiée. **Hyperthyroïdie immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée 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 bétabloquant), 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). Un patient a arrêté IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. **Thyroïdite immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite immuno-médiée 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 arrêté IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie. La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. **Insuffisance surrénalienne immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée 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-médiée. La résolution a eu lieu chez 3 patients. **Diabète sucré de type 1 immuno-médié.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médié est survenu chez 1 (< 0,1 %) patient (grade 3). Le 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-médié. L'événement est résolu chez ce patient. **Hypophyse/hypopituitarisme immuno-médié.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophyse / hypopituitarisme immuno-médié(e) est survenue(e) 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'hypophyse / hypopituitarisme immuno-médié(e). **Néphrite immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médiée 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 de la mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. **Réaction cutanée immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (y compris un pemphigoidé) 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'amylase 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 > LIN vers une valeur < LIN 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'amylase 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 > LIN vers une valeur < LIN de tout grade était de 31,3 %. **Immuno-génécité.** L'immuno-génécité 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 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 % (12/2200) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. 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. Poste Boîte 97. B-1000 Bruxelles-Madou. Site internet: www.nofitruer/risqueindesirable.be. e-mail: adr@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. 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, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél. : (+352) 2478 5592. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/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/1/18/1322/002 : 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.** 01/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.





La puissance domptée

Bientôt disponible dans la PR
Demande de remboursement en cours



PR: Polyarthrite Rhumatoïde

▼ 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. **Jyseleca 100 / 200 mg comprimés pelliculés.** Composition : Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de Filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de Filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 16 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. **Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés :** Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GS1 » sur une face et « 100 » sur l'autre face. **Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés :** Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « GS1 » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication :** Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par le Filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. **Posologie :** La dose recommandée de Filgotinib chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 200 mg une fois par jour. **Surveillance des paramètres biologiques, et instauration ou interruption du traitement :** Les recommandations concernant la surveillance des paramètres biologiques, et l'instauration ou l'interruption du traitement, sont fournies dans le Tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tableau 1 : Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Paramètre biologique	Action	Recommandation de surveillance
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1 x 10 ⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci.	Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient.
Nombre absolu des lymphocytes (NAL)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 10 ⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci.	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si l'Hb est < 8 g/dL. Le traitement peut être repris une fois que l'Hb est revenue à une valeur supérieure à celle-ci.	
Paramètres lipidiques	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie	12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie

Populations particulières/Personnes âgées Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [Cl_{CR}] ≥ 60 ml/min). Une dose de 100 mg de Filgotinib une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (Cl_{CR} 15,3 - 60 ml/min). Le Filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (Cl_{CR} < 15 ml/min) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (grades A ou B de Child-Pugh). Le Filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du Filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie orale. Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'a pas été étudié si les comprimés pouvaient être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100).

Tableau 2 : Effets indésirables

Fréquence*	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Infection des voies urinaires Infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent	Zona Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypercholestérolémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Investigations	Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang

*Fréquence basée sur la période pré-secours contrôlée contre placebo (semaine 12) cumulée sur les études. FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients ayant reçu Filgotinib 200 mg.

Modification des paramètres biologiques Créatinine Le traitement par le Filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était, respectivement, de 0,07 (0,2) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour Filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. Lipides Le traitement par le Filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rapports LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le Filgotinib et sont restés stables par la suite. **Description de certains effets indésirables** Infections Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1 % dans le groupe Filgotinib 200 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX (FINCH 3), la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2 % et de 23,1 % dans les groupes Filgotinib 200 mg en monothérapie et Filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5 % dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe Filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0 % dans le groupe Filgotinib 200 mg versus 0,6 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX (FINCH 3), la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4 % et de 1,0 % dans les groupes Filgotinib 200 mg en monothérapie et Filgotinib 200 mg plus MTX versus 1,0 % dans le groupe MTX seul. Le TIAE global des infections graves pour le groupe Filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 1,7 % par 100 PAE. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le TIAE des infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves des voies respiratoires supérieures (3,3 % versus 1,8 %), l'infection des voies urinaires (1,7 % versus 0,9 %), pneumonie (0,6 % versus 0,4 %) et zona (0,1 % versus 0,3 %). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et étaient non graves. Infections opportunistes (hors TB) Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe Filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX (FINCH 3), la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0,2 %, de 0,2 % et de 0,2 % dans les groupes Filgotinib 200 mg en monothérapie, Filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe Filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 0,1 % par 100 PAE. Nausées Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le Filgotinib. Créatine phosphokinase Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le Filgotinib et sont restées stables par la suite. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1 et 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de la CPK était, respectivement, de -16 (449), de 61 (250) et de 33 (80) U/L pour le placebo, le Filgotinib 200 mg et le Filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients dans les groupes placebo, Filgotinib 200 mg et Filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. **Expérience des études d'extension à long terme** Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du Filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans (parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le Filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du Filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. **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 à l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, Division Vigilance, Eurostat 01, Place Victor Horta 40/40, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreact@afmps.be. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irlande. Représentant local : Galapagos Biopharma Belgium B.V. Generaal De Wittelaan 11 A 3, 2800 Mechelen. Numéros d'autorisation de mise sur le marché : EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Mode de livraison :** Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte:** 09/2020.