Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

ELUXEMBOURG

L'apport de la musicothérapie en oncologie et en soins palliatifs

Vaccination obligatoire une jurisprudence

une jurispruden européenne qui provoque des remous Passeport Sanitaire

Recherche

Essais cliniques pendant la pandémie

COVID-Kids: impact de la COVID-19 sur les enfants

CONGRESS REPORT



Porphyrie hépatique aiguë: Pr David Cassiman

ACTU

- Bien-être en entreprise
- Le très remarquable travail de ReViLux
- Nouvelle chaire FNR PEARL

HISTOIRE

Les débuts de la réanimation



210268 - February 2021





Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Dénomination du médicament: Nilemdo 180 mg comprimés pelliculés. Composition gualitative et quantitative : Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoique. ExcipentIsl à effet notione : Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg centient 28, 5 mg de lactose. Pour la late complète des excipients, voir rubrique 6.1. du RCP. Forme pharmaceutique : Comprimé pelliculé indications thérapeutiques: Nilemdo est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolème primaire [hétérozyqote familiale et non familiale] ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine ou une statine avec d'autres traitements hypolipidémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDI-C sous statine à dose maximale tolérée voir rubriques 4.2. 4.3 et 4.4 du RCP] ou - en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipidémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDI-C sous statine à dose maximale tolérée voir rubriques 4.2. 4.3 et 4.4 du RCP] ou - en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipidémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont confrire-indiquées. Posologie et mode d'administration : Posologie et la dose recommandée de Nilemdo est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour. Traitement concomitant par la sirmvastatine : Lorsque Nilemdo est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'on tpa satiénit les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels] l'oir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP]. Population particulières : Patients agés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients à diseis du le supérieurs aux risques potentiels] l'oir rubrique 4.6 du RCP]. bennédosites alté études ans 7 études controlles de places à lik-3 (21) compresant des patients outfur du Propresant des patients outfur du Propresant des patients outfur du Propresant par de statines ou en prenant de faibles dosses (2 études ; n-6/3). Les effets indésirables jes plus frequement signales avec (acide bempédojeue) et ges essais prots étaient l'hipperunciemie (3,3 %), la douileur aux extremétes (3,1 %) et l'anséme (2,5 %). Dountage de patients traités par placebo ont arretée ses prots étaient l'hipperunciemie (3,3 %), la douileur aux extremétes (3,4 %) et l'anséme (2,5 %). Dountage de patients traités par placebo ont arretée ses différences entre l'acide bempédoique et le placebo n'étaient s'raités par placebo ont arretée ses différences entre l'acide bempédoique et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des éffets indésirables. Les effets indésirables placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des éffets indésirables. Les effets indésirables par l'hippeur des suite à la prise d'acide bempédoique sont presentés par classes de système d'organe et par fréquence en utilisent la classification suivante l'acide (1,5 %). De l'acide de l'acide de l'acide des étais des significations de l'acide d'acide de l'acide de l'acide de l'acide de l'acide de l'acide d'acide de l'acide de l



Pull nutration of control cont

DANS LA LUTTE CONTRE UN LDL-C ÉLEVÉ. AJOUTEZ POUR RÉDUIRE



NILEMDO® et NUSTENDI® sont de nouvelles options orales qui peuvent être ajoutées aux traitements hypolipidémiants oraux existants pour obtenir les réductions supplémentaires du LDL-C dont les patients non-contrôlés à (très) haut risque CV ont besoin :*4,5

- NILEMDO® apporte aux patients une réduction supplémentaire du LDL-C de 17-28 %**6-9
- NUSTENDI® apporte aux patients une réduction supplémentaire du LDL-C de 38 %⁺¹⁰

De plus, NILEMDO® et NUSTENDI® sont généralement bien tolérés dans les études cliniques^{4,5}

Quand vous et vos patients luttez pour reprendre le contrôle du LDL-C, ajoutez NILEMDO® ou NUSTENDI®. Oral, une fois par jour.





Add on to take back control



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

L'utilisation concomitante avec la simvastatine >40 mg par jour est contre-indiquée. Lorsque NILEMDO®/NUSTENDI® est administré conjointement avec la simvastatine, la dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg lou à 40 mg par jour pour les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs de traitement avec des doses plus faibles et lorsque les bénéfices sont censés être supérieurs aux risques potentiels]. *5

"ys placebo en plus des statines maximalement tolérées, avec ou sans autres traitements hypolipidémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité. *0 Une

réduction du LDL-C allant jusqu'à 28 % a été observée chez les patients qui ne prenaient pas de statine ou des statines de très faible intensité. tys placebo en plus des statines maximalement tolérées.

LESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020; 41(1): 111-188. 2. Fox KM et al. Clin Res Cardiol. 2018; 107: 380-388. 3. Kotseva K et al. Eur J Prev Cardio. 2019; 26(8): 824-835. 4. NILEMDO®. Summary of Product Characteristics. 5. NUSTENDI®. Summary of Product Characteristics. 6. Goldberg AC et al. JAMA. 2019; 322(18): 1780-1788. 7. Laufs U et al. J Am Heart Assoc. 2019; 8: e011662. 8. Ray KK et al. N Engl J Med. 2019; 380: 1022-1032. 9. Ballantyne CM et al. Atherosclerosis. 2018; 277: 195-203. 10. Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardiol. 2020; 27(6): 593-603.

EAS : European Atherosclerosis Society ; ESC : European Society of Cardiology ; LDL-C : cholestérol à lipoprotéines de basse densité

De plus amples informations sont disponibles auprès de Daiichi Sankyo Grand-Duché de Luxembourg, 12 Rue du Chateau d'eau, L-3364 Leudelange; Tél.: +352 621191483



Veuillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.

▼ 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 48 pour les modalités de déclaration des effets indésirables 1. DEMOMINATION DU MEDICAMENT DE L'AUTORITÉ DE L'AUTORITÉ

triglycérides, les variations médianes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugilifozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement de -3,9% et 1,7% versus 4,5%. "La proportion de sujets ayant au moins une augmentation de l'hémoglobine > 2,0 g/dl. était plus élevée dans les groupes ertugilifozine 5 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%) et 4,1% of 5,00 mg et 1,00 mg

Edito

A la recherche du temps perdu



Non, cher lecteur, je n'usurpe pas. Je cite.

Je rends hommage, même, à la naissance de Marcel Proust, le 10 juillet 1871, il y a donc 150 ans.

Mais je ne vous ferai pas l'offense de me prétendre le littéraire que je ne suis pas. Si j'évoque ce monument de la littérature française à l'occasion d'un anniversaire qui fait bien peu la Une des médias - merci à Semper Luxembourg d'y remédier quelque peu, c'est avant tout parce que ce titre résonne comme l'allégorie de ce qui nous occupe en cette période.

N'avez-vous en effet pas l'impression de perdre beaucoup de temps à des contraintes et des guerelles bien vaines? Dans ce catalogue non exhaustif des épines irritatives plus ou moins blessantes, combien ne devrions-nous pas, chacun et chacune, décerner de palmes pour nous venger des vexations, des errements, des imbécilités... et peut-être conjurer leur fâcheuse tendance à se répéter? Allez, je me lance dans ma catharsis estivale.

Des palmes peu académiques

• La palme du droit de censure...

...est décernée aux réseaux sociaux qui se sont attribués, depuis le début de cette année, le droit de décider qui pouvait s'exprimer, le droit de réduire au silence les voix dissonantes. La fermeture des comptes Twitter et consorts du Président d'une grande puissance sur simple décision d'une société privée pose question. Depuis, de nombreux juristes se sont inquiétés d'un précédent inquiétant, d'un déplacement du pouvoir hors de tout contrôle démocratique. Et ce d'autant plus qu'à dater de ce jour, la même police de la pensée s'est périodiquement exercée à l'encontre de diverses prises de positions non alignées.

• La palme des petits caporaux...

...est décernée aux politiques qui, sous prétexte de mesures sanitaires, ont mis en oeuvre, à nos portes, des mesures liberticides disproportionnées qui servirent de révélateurs pour montrer combien, trois-quarts de siècle après la seconde guerre mondiale, des populations sont toujours prêtes à se soumettre à l'autorité, et plus encore combien il se trouve aisément de petits chefs, de nostalgiques de la milice, pour dénoncer les défauts de certificat de sortie ou les quelques pas posés hors du cercle autorisé.

• La palme de la lâcheté scientifique...

...est décernée aux épidémiologistes ou autres experts autoproclamés qui ont accepté de cautionner des mesures aussi notoirement et évidemment inutiles que le port du masque dans des espaces verts ou sur des plages désertes.

• La palme de l'inculture...

...est décernée, pour clore, aux déboulonneurs de statues, aux prosélytes de l'écriture inclusive, aux chantres de la woke culture et de l'hygiénisme idéologique, qui confondent éducation historique et révisionnisme.

La fausse bonne nouvelle

Enfin, il est là, et je n'ai même pas envie de lui décerner la moindre palme.

Le fameux passeport vaccinal, ou certificat vaccinal, version aboutie du «CommonPass» au programme du Great Reset du Forum Economique Mondial de Davos, comme je le soulignais dans une précédente édition, est dans ma poche, la nôtre, la vôtre. Sur smartphone et sur papier, sans doute, car on ne sait jamais.

Et pourtant, je continue à penser que cet Ausweis du 21e siècle n'est pas une bonne chose, car il institue à l'échelle de la population des discriminations dans la vie quotidienne basées sur une donnée sensible qu'est une information de santé. Et je crains surtout que, même lorsque le SARS-CoV-2 ne nous fera plus peur, ou pas plus qu'un autre agent pathogène courant, commensal, le concept de CommonPass ne persiste, porteur de plus de dangers pour nos libertés fondamentales que le SARS-CoV2 ne le fut pour nos vies.

Mais soit... Que cela ne m'empêche pas de vous souhaiter, de nous souhaiter, un bel été avant de nous retrouver en septembre. Et si le pass vaccinal nous simplifie la vie, profitonsen, certes, mais en restant vigilants.

Dr Fric Mertens



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

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



21,6% − D: 22,8% − E: 27,8%. > 3 à ≤5 x LSN: A: 0,5% − B: 1,6% − C: 1,6% − D: 2,9% − E: 3,8%. > 5 x LSN: A: 1,1% − B: 0,5% − C: 1,6% − D: 0,5% − E: 1,6%. *période contrôlée versus nlacebo: * patients randomisés pour recevoir Tremfig à l'linclusion nts randomisés pour recevoir Tremfy férence). Diminution du nombre de

100 mg - 1 seringue préremplie

thèmes et douleurs au site d'injectio

étaient les événements les plus fré quemment rapportés parmi les réac tions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée : aucun de ces effets indési moderee; aucun de ces enters moesi-rables n'était grave, et aucun n'a con-duit à l'arrêt du traitement par Tremfya. Lors de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoria-sique jusqu'à la semaine 24, le nombre

de patients pour lesquels une ou eurs réactions au site d'iniection

ont été rapportées était faible et légè

ont été rapportées était fable et légi-rement plus élevid dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo; 5 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pacental la période contrô.

d'injection pendant la période contrô

lée versus placebo des études cliniques

sur le rhumatisme psoriasique. En un an. la proportion de patients ayant

présente 1 réaction au stré d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes Tremflya toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des dutes cliniques sur la réturnatisma.

études cliniques sur le rhumatisme

psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques su

le psoriasis. Immunogénicité: L'immuno

génicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses

biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III menées auprès de patients

atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients

aités par Tremfya ont développé des

anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines Parmi les natients avan dévelopé des anticorps anti-médica ment, environ 8 % (n = 12) préser laient des anticorps catégorisés comm neutralisants, soit 0,4 % de l'ensem ble des patients traités par Tremfya Dans les analyses poolées de phase III, parmi les patients atteints de pso-riasis, environ 9 % des patients traités

par Tremfya ont développé des anti

corps anti-medicament sur une durer de traitement allant jusqu'à 156 semaines. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injec-

tion. <u>Déclaration des effets indésirables</u> suspectés: La déclaration des effets

Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médi-cament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable sus-

internet: www.notifieruneffetindesirable

be, e-mail: adr@afmps.be Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigi-

lance de Nancy, Bâtiment de Biologi

Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy — Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511

Brabois, Rue du Morvan, 54 511
VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Téi:
(+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail:
crpv@chru-nancy.fr Ou Direction de
la Santé, Division de la Pharmacie

et des Médicaments, 20, rue de

Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm Tél.: (+352) 2478 5592, E-mail

les suspectés après autori sation du médicament est importante

nté 1 réaction au site d'injection

PP incl. 3% TVA

€ 211810

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. COMPOSITION DENOMINATION DU MEDICAMENT: remiya 100 mg solution injectable en seringue préremple. Temiya 100 mg solution injectable en syfty préremple. Comburgation d'unitarité refres d'unitaritàrité remiya 100 mg solution injectable en seringue réfremplic chaque seringue préremple contient 100 mg de justion injectable en syfty préremplic. Chaque syfty enfermplic contient 100 mg solution injectable en syfty préremplic. Chaque syfty enfermplic contient 100 mg de justion injectable en syfty préremplic. Chaque syfty enfermplic contient 100 mg de justion injectable en syfty préremplic. Chaque syfty enfermplic contient 100 mg de justion injectable en syfty enfermplic. Chaque syfty enfermplic contient 100 mg de justion injectable en syfty enfermplic chapter enfermplic enfermplin actif chez les patients adultes avant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. Posologie et mode d'administration: Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expériment é dans le diagnostic et le traitement des path lesquelles Tremfya est indiqué. <u>Posologie:</u> *Psoriasis en plaques*: La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien hutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de dée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes nue la dose rer

dans' etudes (retrace), Untrinition ou nombre de neutrophies:

100 mg — 1 stylo prérempli

22.116,10

100 mg — 1 stylo prérempli

22.116,10

23.116,10

24.2116,10

24.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10

25.2116,10 Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya out rapporté une gastro-entérite tro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Les taux de gastro-entérite observés pendant la nde contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumat me negriacione étaient cimilaires à ceux gheerués dans les études cliniques our le negriacie période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le munatisme paraesque traenit aminatre à vous supportes aux supportes aux sons de l'injection: Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriaisis, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de phacebo ont ét according à sonsière à des réactions au site d'în

les 8 semaines. Pour les patients pré-sentant un risque élevé de lésion arti-culaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semains de traitement. Populations particulières: Personnes ágées (2: 65 ans): Murun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont l'imitibles, et elles sont très limitibles chez les sujets ågés de 75 ans et plus sont limitibles, de l'elles ont très limitibles chez les sujets ågés de 75 ans et plus. Insuffisiance rénale de l'épatique: Tempring n'a pas été étudichez es populations de patients. Aucune recommandation posolonique ne particular de l'apprendient de l'elles de l'elles de l'elles de l'elles de l'elles sujets agreciment de l'elles d' pas de réponse au bout de 24 semaines recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir Résum des caractéristiques du produit. Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adoles-cents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Voie sous-cutanée. Dans la mesure du pos-sible, les sites où la peau présente du posriacie; ne divent pas étre utilléés provincies ne divent pas étre utilléés. psoriasis ne doivent pas être utilisé comme sites d'injection. Après une for mation adaptée à la technique d'iniec tion sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estima s'injecter Tremhya si le medecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformé-ment aux « Instructions d'utilisation » l'utilisation » l' fournies dans la boîte. Pour des instruc tions plus précises concernant la pré paration et les précautions particuli de manipulation du médicament voi Bésumé des caractéristiques du produit et la notice d'« Instructions d'utilisation Contre-indications: Hypersensibility grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et clini des excipients. Infection active et clini-quement importante (par exemple, tuber-culose active ; voir Résumé des carac-téristiques du produit. Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité les infections des voies respiratoires les infections des vivies respiratoires Tableau récapitulatif des effets indési-<u>rables</u>: Le tableau i foumit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le sporiassi et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par frénique, selon la convention et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) très rare (< 1/10 000), fréquence indétres rare (< 1/10 uou), rrequence inde-terminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableu al :** Liste des effets indésirables: Classe de système d'organes: <u>Fréquence</u>: Effet indésirable. Infections et infestations: Très fréquent: Infections des voies respiratoires. Peu fréquent: Infections à Herpes simplex. Dermatophytoses. Gastro-entérite. Affections du système immunientária. Affections du système immul-taire: <u>Peu fréquent</u>: Hypersensibilité. Anaphylaxia. Affections du système nerveux <u>Fréquent</u>: Céphaléa. Affections gastro-intestinales: <u>Fréquent</u>: Diarribe. Affections de la peau et du tissus sous-cutané: <u>Peu fréquent</u>: Urticaire. Rash. Affections musculo-squeletti-ques et systèmiques: <u>Fréquent</u> Affratgie. Troubles denferaux et anomalies au



Complete and durable skin clearance¹

✓ Plus de 50% des patients souffrant de psoriasis atteignent et maintiennent un PASI 100, sur base de données sur 5 ans.1

Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur

malies des tests de la fonction hépa-tique, hypertrasaminassimie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traité par Tremfya (6,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart de sugmentations des transaminases (ALP et ASAP) étainet 3 % à la limite supérieure de la normale (LSN), Les augmentations des transaminases des sur la companie de la companie (LSN). Les augmentations des transaminases des semaines que dans les des entre la companie de 1 and des la plupart des cas l'augmentation des transaminases de ét transibilire et l'a pas entrainé d'arrêt du traitement. Tableau 2 : Fréquence de patients de 1 an, dans la plupart des cas l'augmentation des transaminases à det transibilire et l'a pas entrainé d'arrêt du traitement. Tableau 2 : Fréquence de patients des augmentation des recomminances part duriculos dans la pluce el filieure de la foncelle ut land hemment appeal de la cas des la companie d'augmentation des transaminases augmentations des transaminases des l'augmentations des transaminases des des transibilités des des la lansaminations des la devictions des la develon de la land de la l'augmentation des transaminases des des l'augmentations des la develons des la de

présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique; Jusqu'à la semaine 24º

A Petacle N is 70 - B. Tremtya 100 mg toutes les 3 semanines N = 373 - C. Tremtya 100 mg toutes les 4 semanines N = 373 - L. Tremtya 100 mg toutes les 3 semanines N = 373 - L. Tremtya 100 mg toutes les 3 semanines N = 373 - E. Tremtya 100 mg toutes les 3 semani

One-Press

UN STYLO PRÉREMPLI SIMPLE D'UTILISATION POUR LES PATIENTS

public.lu/fr/entrepri esirables-medicaments.html. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Janssen-Cidag International IV, immobilseneg 30 set gique. NUMEROIS) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU1/17/1234/001 i serique préremple; EU1/17/17/234/002 i stylo préremple; EU1/17/17/234/002 stylo préremple; EU1/17/1234/002 stylo préremple; EU

Dermatology Symposium Virtual Meeting Experience October 15–16, 2020. 2. RCP Tremfya. 3. Ferris et al., Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-To-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study, J Dermatology Treatment, 2020 Mar; 31 (2): 152-159

Téléphone: 800 29 504 • E-mail: janssen@jacbe.jnj.com • Internet: www.janssen.com/belgium

1. Griffiths C, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presented at the Coastal

Janssen-Cilag NV

Troubles généraux et anomalies au

site d'administration: <u>Fréquent</u>: Réactions au site d'injection. Investigations

uors au site d'injection. Investigations: Fréquent: Augmentation des trans-aminases. Peu fréquent: Diminution du nombre de neutrophiles. Description de certains effets indésirables: Augmen-tation des transaminases: Pendant la

indésirables de type augmentation des

tation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT

tation d'enzymes hénatique omentation des transaminases, an lies des tests de la fonction hépa





BOCOUTURE - LA SEULE FORMULATION PURIFIÉE DE LA TOXINE BOTULINIQUE, SANS PROTÉINES COMPLEXANTES.

- Bocouture® est indiquée chez les adultes de moins de 65 ans pour une correction temporaire de l'apparence des rides supérieures du visage, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important chez le patient : rides verticales intersourcilières modérées à sévères observées au maximum du froncement (rides glabellaires) et/ou rides latérales périorbitaires modérées à sévères observées au maximum du sourire (rides de la patte d'oie) et/ou lignes horizontales du front modérées à sévères observées à la contraction maximale.
- Le seul traitement antirides à l'efficacité cliniquement démontrée ne contenant pas de protéines complexantes, non nécessaires au traitement.
- Bocouture® 50 et 100 unités poudre pour solution injectable.1
- Non ouvert, Bocouture® peut se conserver pendant 3 ans à température ambiante (< 25°C) et ne doit donc pas être conservé au réfrigérateur.²

DROMANTON DI MOLCAMET. ECOLORISE on to units practice parallesis expensions of practice protection practice (protection protection p DENOMINATION DU MEDICAMENT: BOCCUTURE 50 ou 100 unités poudre pour solution injectable. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: 1 flacon contient 50 ou 100 unités de tracine botulinique de type A (150 kD), sans protéines complexantes*. * Toxine botulinique de type A partir de cultures o

BOCOUTURE® est une marque commerciale déposée de Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. MERZ AESTHETICS® est une marque commerciale déposée de Merz Pharma GmbH & Co. KGaA

Merz Pharma Benelux B.V. • Hoevestein 36 D • 4903 SC Oosterhout • Pays-Bas • www.merzpharma.be

PQC BEFR 3029 MAY21

Sommaire

ACTU

- Bien-être en entreprise: l'Institut Great Place to Work® Luxembourg dévoile les aspirations des collaborateurs
- Le très remarquable travail de ReViLux
- Nouvelle chaire FNR PEARL: objectif numérisation des soins de santé

24



RECHERCHE

Essais cliniques pendant la pandémie: considérations principales

37



DROIT & MÉDECINE

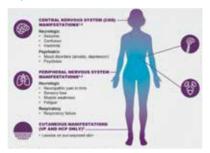
Vaccination obligatoire: une jurisprudence européenne qui provoque des remous



MEETING

COVID-Kids: une étude qui évalue l'impact de la pandémie COVID-19 sur le bien-être des enfants

28



CONGRESS REPORT

- Porphyrie hépatique aiguë
- Le givosiran: l'interférence par l'ARN



HISTOIRE DE LA MÉDECINE ...

Les débuts de la réanimation



Pourquoi la pureté est importante! La vérité pure au sujet de BoNT/A

34



SOINS PALLIATIFS

L'apport de la musicothérapie en oncologie et en soins palliatifs

SORTIES

48

CARTOON



Retrouvez sur www.mediquality.lu

- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois:
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg



Axura® 10 mg comprimes pellicules: 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 4º 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'emploit*: 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, batorlène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhrophane, phénytoine, cimétidine, pratitidine, procainamide, quinidine, nicculine, hydrochlorrothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyde 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 évènements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les évènements 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; pharmacocinetique 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.





Bien-être en entreprise: l'Institut Great Place to Work® Luxembourg dévoile les aspirations des collaborateurs

Chaque année, l'Institut Great Place to Work® récompense les meilleures organisations où il fait bon travailler dans près de 100 pays. Le 3 juin dernier a eu lieu la 11ème édition du Palmarès des Best Workplaces® Luxembourg. Pour sa conférence annuelle intitulée «L'entreprise à l'ère post-COVID: à quoi aspirent les collaborateurs ?», l'Institut a misé sur un format hybride.

Céline Buldgen

La ministre de la Santé, Paulette Lenert, a eu l'honneur d'ouvrir la cérémonie: «Cette pandémie nous a permis de prendre conscience de l'importance qu'a le travail dans nos vies. Si beaucoup de personnes rêvaient de faire du télétravail, nombre d'entre elles espéraient également au fil des mois pouvoir retourner sur leur lieu de travail et retrouver ainsi un peu de normalité. Le lieu de travail est important car il est un vecteur de liens sociaux. Le bienêtre au travail n'est pas juste un luxe, il est vital. Le bien-être, c'est ce qui nous motive et nous permet de gagner en efficacité. Par ailleurs, une personne qui passe des heures entières sur son lieu de travail, et qui ne s'y sent pas bien, ne pourra pas se sentir épanouie en rentrant chez elle. Elle sera envahie par des pensées négatives qui vont à la longue lui peser sur le moral. C'est pourquoi tous les efforts déployés dans cette direction du bien-être au

travail permettront de faire avancer nos sociétés, de nous rendre plus efficaces tous ensemble et de nous donner de plus grandes chances d'être en meilleure santé. En tant que ministre de la Santé, j'ai eu l'occasion de réfléchir longuement à cette question, en particulier ces derniers temps, et je reste persuadée que de nombreuses maladies chroniques pourront être évitées si les entreprises font en sorte que leurs collaborateurs se sentent bien dans leur vie. Il me semble dès lors important de s'atteler à cette question du bien-être au travail et de ne pas ignorer cette composante essentielle de la prévention de la santé.»

Enquêtes Great Place To Work®

Lors de son exposé, Sebastian Löfgen, Project Manager chez Great Place To Work® Luxembourg, est revenu sur

quelques chiffres clés obtenus lors des enquêtes Great Place To Work® réalisées en 2020.

Sebastian Löfgen: «L'avantage de Great Place To Work® est sans doute d'être présent dans près de 100 pays, et, par conséguent, d'avoir la possibilité d'analyser en permanence des millions de données. La méthodologie Great Place To Work® est considérée comme un modèle de référence et est utilisée par les organisations les plus innovatrices et respectées au monde. Toutes les données dont nous disposons nous ont permis de faire la conclusion suivante: les entreprises qui ont identifié le bien-être de leurs employés comme l'un des éléments clés du succès économique se montrent davantage résiliantes à une crise globale profonde (gu'elle soit sanitaire ou non) comparativement à une entreprise lambda. (...)

Les enquêtes de satisfaction que nous avons menées auprès des entreprises luxembourgeoises, de mi 2020 à mars 2021, confirment d'ailleurs ce constat. Les résultats des «BestWorkplaces 2021» n'ont pas chuté mais grimpé par rapport à l'année 2020. Ainsi, le résultat global est monté en movenne de 5%. Il est passé de 82 à 87% de réponses positives aux 60 questions posées dans notre modèle. De manière générale, on voit que les résultats des BestWorkplaces ont considérablement augmenté en 10 ans. Cela est dû en partie au fait que nous suivons certaines entreprises depuis un certain temps déjà et qu'elles ont pu ainsi améliorer leurs résultats et le bien-être de leurs collaborateurs au fil des années.»

Au total, 80% des employés des sociétés labellisées aujourd'hui ont participé à l'enquête Great Place To Work®, ce qui correspond plus ou moins à 1.000 personnes.

«Pour être éligible au label BestWorkplaces, il faut atteindre un taux de participation équivalent à un niveau de confiance de 95%. Dans l'ensemble, 91% des travailleurs disent qu'ils sont dans une entreprise où il fait bon travailler. Depuis cette année, nous demandons également aux collaborateurs d'évaluer leur confiance envers leur management ainsi que le nombre d'opportunités significatives pour développer de nouvelles ou de meilleures façons de travailler. Les résultats ont montré que 89% des employés de sociétés labellisées disent

accorder beaucoup ou suffisamment de confiance aux décisions de leur management, tandis que 74% ont eu des opportunités pour proposer leurs idées d'innovation.», expliqua Sebastian Löfgen.

Les 60 questions fermées du modèle Great Place To Work® ont été réparties en 5 dimensions: la crédibilité, le respect, l'équité, la fierté et la convivialité. Cette année, en raison de la pandémie COVID-19, et c'est d'ailleurs très souvent le cas, la dimension qui enregistre la moyenne la plus haute (de 90%) est la convivialité. Les employés heureux de la crise sanitaire sont ceux dont les employeurs ont su les protéger du risque de contamination, mais aussi et surtout de pouvoir garder le lien social en ce temps de télétravail généralisé et de contacts rapprochés interdits. Ce contexte particulier a nécessité de la créativité, de l'innovation, une écoute permanente des besoins et de la vie quotidienne des employés qui ont été quand même dépourvus de leur bureau ainsi que de contacts et d'activités entre collèques.

Sebastian Löfgen: «Dans ce sens, nos sociétés labellisées ont eu de multiples idées: jeux blind tests en ligne, concours... Il n'empêche que la plupart des collaborateurs attendent évidemment avec impatience le retour des activités entre collègues au (et hors) bureau, ceci étant souvent une des raisons principales qui, aux yeux des collaborateurs, fait de leur lieu de travail une entreprise où il fait bon

travailler. La dimension qui enregistre quant à elle le score le plus bas est l'équité avec 85% de réponses positives, bien qu'il s'agisse d'un très bon résultat malgré tout. Certains collaborateurs souhaiteraient par exemple une augmentation de leur package salariale ou un partage plus équilibré des bénéfices, notamment à travers des primes en fonction des résultats. Cette année, nous avons également ajouté 6 questions spéciales CO-VID-19. Elles ont enregistré un très beau score de 90%.»

Le questionnaire a permis également de répondre à deux questions ouvertes. La première consistait à demander aux collaborateurs de faire part des caractéristiques de leur entreprise qui, selon eux, fait d'elle une entreprise où il fait bon travailler. Les termes qui revenaient le plus fréquemment étaient: équipe et collaborateurs, direction, activités entre collègues, confiance, atmosphère «familiale», télétravail...

La deuxième question ouverte offrait la possibilité aux collaborateurs de proposer des pistes d'améliorations. «Une majorité de collaborateurs aimeraient garder 1, 2 voire 3 jours de télétravail après la crise sanitaire. Les collaborateurs montrent également de l'importance envers une communication régulière et transparente, des objectifs clairs et la mise à disposition de matériel nécessaire. Certains d'entre eux réclament plus de rémunérations et d'avantages comme des bonus, d'autres n'ont rien à signaler et se sentent complètement en accord avec ce que leur offre leur employeur.», précisa Sebastian Löfgen.

«Une fois la pandémie terminée, nous réfléchirons ensemble quant à la meilleure manière de contribuer au bien-être en entreprise dans une logique de prévention de la santé.»

> Paulette Lenert, ministre de la Santé



Pour (re)voir la remise annuelle des awards Best Workplaces Luxembourg, précédée par une conférence sur la thématique «L'entreprise à l'ère post-COVID: à quoi aspirent les collaborateurs?»: www.youtube.com/ watch?v=n39CBghoNwY&t=5243s



Le très remarquable travail de ReViLux

Nous l'avons déjà abordé, mais en ce dernier numéro avant la pause estivale, il nous paraissait justifié de saluer l'excellent service que constitue le rapport hebdomadaire ReViLux publié par le département de microbiologie du LNS. Avec évidemment depuis 2020 un focus détaillé sur les variants du SARS-CoV-2. Ce service d'information, auguel chacun peut s'abonner, donne aux professionnels luxembourgeois un accès plus aisé aux statistiques de prévalence des variants du SARS-CoV-2 que les confrères des pays voisins pourraient nous envier. Que peut-on y trouver?

Dr E.M.

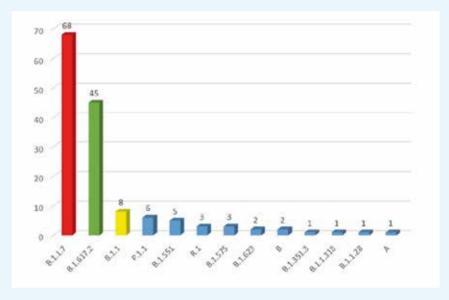
Les statistiques des échantillons séquencés

Ainsi, le rapport relatif à la semaine 22 (dernier rapport disponible au moment de rédiger cet article) nous apprend que la plateforme de génomique microbienne du LNS a séquencé 371 spécimens, dont 194 collectés au cours de la semaine 22/2021.

Le pool de séquençage concernant les résidents luxembourgeois représente 52,8% des nouvelles infections rapportées au Luxembourg en semaine 22/2021. Parmi ces 194 spécimens, 40 spécimens ont été signalés comme faisant partie d'une enquête sur un cluster ou un foyer, et 23 spécimens provenaient de non-résidents (15 spécimens se chevauchant). Cela conduit à 146 spécimens, collectés au cours de la semaine 22, et constituant l'échantillon de séquençage représentatif de la population. Dans l'échantillon représentatif de la population des résidents, les fréquences de B.1.1.7 et B.1.617.2 étaient respectivement de 46,6% et 30,8%. Aucun cas n'a été détecté pour les variants B.1.351 et P.1.

La détection des lignées circulantes

Au cours de la semaine 22/2021, dans l'échantillon représentatif de la population, après élimination des échantillons groupés provenant de clusters et à l'exclusion des échantillons collectés auprès des non-résidents, 13 variants



Nombre de variants du SARS-CoV-2 dans les échantillons représentatifs pour la semaine 22/2021. (Source LNS)

du SARS-CoV-2 circulaient, les trois principaux étant B.1.1.7 (46,6%, IC 38,5% - 54,7%), B.1.617.2 (30,8%, IC 23,3% - 38,3%) et B.1.1 (5,5%, IC 1,8% - 9,2%), comme le montre la figure ci-dessus.

Le traçage des variants «préoccupants» («variants of concern»)

Un autre point intéressant est la représentation des variants au fil du temps. Ainsi, on peut apprendre que parmi les spécimens collectés au cours de la semaine 22/2021, 92 cas du variant B.1.1.7 ont été détectés, ce qui représente 47,4% des spécimens du pool de séguençage de la semaine (par comparaison, le pool de la semaine

21/2021 avait montré une fréquence de 65,2% de ce variant, y compris les spécimens supplémentaires ayant été séquencés au cours des semaines précédentes). Le nombre total de cas de variants B.1.1.7 séquencés était de 6230 à la semaine 22/2021.

Le variant B.1.1.7 est aujourd'hui appelé Alpha du SARS-CoV-2, ou encore VOC-202012/01 (Variant cédemment VUI-202012/01). Il était plus connu sous le surnom de «variant anglais» ou «variant britannique».

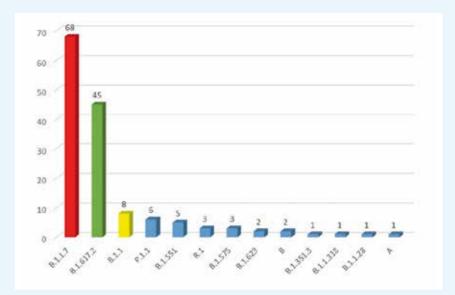
Dans la période de collecte de la semaine 22/2021, aucun cas du variant

B.1.351 (bêta, dit «sud-africain»)

n'a été détecté (par comparaison, le pool de la semaine 20/2021 avait montré 3,1% de ce variant, y compris les spécimens supplémentaires ayant été séguencés au cours des semaines précédentes). Le nombre total de cas du variant B.1.351 séquencé était de 1048 à la semaine 22/2021. La date de collecte la plus ancienne pour ce variant reste le 11 janvier 2021 et la plus récente est le 29 mai 2021

Au cours de la semaine 22/2021, aucun nouveau cas de B.1.525 et P.1 (gamma, dit «brésilien») n'a été détecté. Le nombre de cas à la semaine 22 pour B.1.525 reste de 45 (date du dernier prélèvement le 17 mai 2021) et pour P.1 le nombre de cas augmente en raison du séquençage rétrospectif à 112 (date du dernier prélèvement le 30 mai 2021).

Au cours de la semaine 22/2021, 60 cas supplémentaires du variant autrefois appelé «indien», à savoir le variant



Une très intéressante présentation de l'évolution des variants dominants depuis le début de la pandémie, depuis la première détection du variant B1.1.7 au Luxembourg. On voit clairement la montée en force du variant alpha (en jaune), suivi à présent par le variant delta (en rouge). (Source LNS)

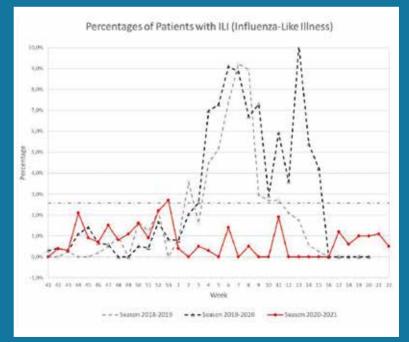
B.1.617.2 (delta, dit «indien») ont été détectés (dernière date d'échantillonnage le 06/06/2021). Le nombre de cas à la semaine 22 pour **B.1.617.1** reste de 6, et pour **B.1.617.2** il passe à 149. Depuis le 6 mai, le variant B.1.617.2 est passé du statut de variant en cours d'investigation à celui de variant préoccupant par Public Health England.

La surveillance SENTINELLE des infections respiratoires aiguës est une collaboration entre le Laboratoire national de santé (LNS), la Direction de la Santé et un réseau de médecins-généralistes et de pédiatres répartis à travers tout le Luxembourg. Son activité première est habituellement la surveillance des syndromes grippaux (Influenza-Like Illness, ILI: symptômes respiratoires aigus <10 jours, fièvre 38°C, symptômes systémigues tels que myalgies, malaise, etc).

Vous pouvez vous inscrire à la newsletter ReViLux via le lien suivant:

Ins.lu/departement/microbiologie/revilux/





Pourcentage des patients avec des syndromes grippaux au cours des dernières saisons épidémiologiques.



Clb = Chlorambucil; G = Obinutuzumab; HR = Hazard Ratio; LLC = leucémie lymphoïde chronique

- 1. Barf T, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2017;363(2):240-252. 2. Herman SEM et al. Clin Cancer Res. 2017;23:2831-2841.
- 3. https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/CLL.pdf 4. Sharman JP et al. [Poster, #7509] ASCO annual meeting 2021.
- 5. Sharman JP et al. [Oral abstract presentation, #5148]. EHA congress 2021. 6. Byrd JC et al. [Oral abstract presentation, #7500]. ASCO annual meeting 2021.
- 7. Hillmen P et al. [Oral abstract presentation, #S145]. EHA congress 2021. 8. RCP CALQUENCE®, novembre 2020.

NS ID BE-2405 - Revision date 05/2021 - LB Local code 693



Souhaitez-vous en savoir davantage sur Calquence®?

En scannant ce code, vous pouvez autoriser AstraZeneca à vous contacter à l'avenir pour vous communiquer des informations pertinentes sur leurs produits.





INFORMATIONS ESSENTIELLES © ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations réalines à la sécurité. Les professionnels de la santé édicarent tout effet indésirable suspecté. Voir aubrique "Effets indésirables" pour les modalités de déclaration des effets indésirables. L. DENOMINITATIVE CHOUNTE (Calquence 100 mg., gélules 2. COMPÓSTIMON QUALITATIVE ET QUANITITATIVE Choque gélule content 110 mg d'acclaration. Pour le liste compilet des expisients, voir rutaire l'Est des exceptions. Van traitipe l'Est des exceptions. Van voir le l'est d'une leurémie (montéreure, en monofréniere en monofréniere, en monofréniere, en monofréniere d'une leurémie lymphotic chronique (LLC) on précéderment traités. Calquence, en monofréniere est indiqué dans le traitement des contraites d'une leurémie lymphotic chronique (LLC) on précéderment traités. Calquence, en monofréniere est indiqué dans le traitement des contraites d'une leurémie lymphotic chronique (LLC) on précéderment traités. Calquence, en monofréniere est indiqué dans le traitement des experiment des l'entre leurémie lymphotic chronique (LLC) orçant reup ou moirs un traitement antérieur 4.2 Posologie et mode d'administration le traitement par en médicament des l'entre leurémie leurément des l'entre l'est produit de l'observation des l'entre l'est des l'entre l'est produit de l'observation relative à la posologie recommandée et en médicament. L'intervalle entre deux prisse set d'environ 12 l'entre Le traitement per Calquence doit êt pouglages recommandées suite à des fetts indésirables les surveurs les de l'adjuences, sont présentées dans le Tobleau 1. Tableau 1. Ajustements posologiques recommandées euré dés des l'effets indésirables les surveurs l'est de Calquence, sont présentées dans le Tob

Effet indésirable	Survenue de l'effet indésirable	Modification posologique (Dose de départ = 100 mg environ toutes les 12 heures)	
Thrombopénie de grade 3 associée à des saignements,	Première et deuxième fois	Interrompre Calquence Une fois la toxicité revenue au grade 1 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à 100 mg environ toutes les 12 heures	
Thrombopénie de grade 4 Ou Neutropénie de grade 4 durant plus de 7 jours Toxicités non hématologiques de grade	Troisième fois	Interrompre Calquence Une fois la toxicité revenue au grade 1 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour	
3 ou plus	Quatrième fois	Arrêter Calquence	

Gradotion des effets indésirables établie d'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Advesse Exems), inheractions Les recommandations concennant l'utilisation de Calquence ovec des inhibiteurs ou des inducteuss du CYP3A et des médicaments diminuant l'ocidité opstique sont présentées dans le Tableau 2 (voir rubrique "Interactions ovec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Tableau 2. Utilisation ovec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A et des médicaments diminuant l'ocidité opstrique

	Médicament co-administré	Utilisation recommandée de Calquence	
	Inhibiteur puissant du CYP3A	Éviter l'utilisation concomitante. Si ces inhibiteurs doivent être utilisés à court terme (comme des anti-infectieux sur une durée maximale de sept jours), interrompre Calquence.	
Inhibiteurs du CYP3A	Inhibiteur modéré du CYP3A	Pas d'ajustement posologique. Surveiller attentivement les patients à la recherche d'éventuels effets indésirables en cas de prise d'inhibiteurs modérés du CYP3A.	
	Inhibiteur faible du CYP3A	Pas d'ajustement posologique.	
Inducteurs du CYP3A	Inducteur puissant du CYP3A	Éviter l'utilisation concomitante.	
	Inhibiteurs de la pompe à protons	Éviter l'utilisation concomitante.	
Médicaments diminuant l'acidité gastrique	Antagonistes des récepteurs H2	Prendre Calquence 2 heures avant (ou 10 heures après) la prise d'un antagoniste des récepteurs H2.	
	Antiacides	Les prises des deux médicaments doivent être espacées d'au moins 2 heures.	

Oubli de dose Si l'oubli de la dose de Calquence remonte à plus de 3 heures, le patient doit êthe informé de prendre la dose suivante à l'heure hobituelle. Le patient ne doit pas doubler la dose de Calquence pour compenser la dose audiée. Populations particulières. Sujes à pisé Aucun quistement posologique n'est requise pour les patients d'aires d'on son l'out intuitier d'horiste d'insufficiance révale. So son y/our vintuire "Propriétés pharmoconériques de MCP". Insufficiance ne faute Aurun étude d'unité pascédique n'est été conduite d'une de la content sa traite d'insufficiance révale. Des potients atteints d'insuffisionne révale legère ou modérée out été traités dans les études cliniques sone Calquence. Aucun ajustement posologique n'est releasable position de de l'entre dessonie chez les potients atteints d'insuffisionne révale de legère ou modérée chiance de la créatinine supérieure à d'insuffisionne révale de legère ou modérée (chianne de la créatinine supérieure à d'aprieur). L'hydrontion doit être maintenue et les toux de créatinine sériques surveillés périodiquement. Calquence ne doit être ordinaire s'elle partieur de l'entre de la créatinine s'étiques surveillés périodiquement. Calquence ne doit être ordinaire de la créatinine supérieure à la les révales signes de toxicité. Il n'existe pos de données chez les partieurs destinaire était de l'existe pos de données chez les partieurs destinaire et les surveilles auteurs de l'existe pos de données chez les partieurs de l'existe pos de l'existe pos de l'existe de l'existe pos de considere l'existe possible de l'existe de l'exis

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE)	Fréquence des événements de grade CTCAE ≥ 3†
	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent (22 %)	0,8 %
	Sinusite	Très fréquent (10,7 %)	0,3 %
	Pneumopathie	Fréquent (8,7 %)	5,1 %
	Infection des voies urinaires	Fréquent (8,5 %)	1,5 %
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Fréquent (7,4 %)	0 %
	Bronchite	Fréquent (7,6 %)	0,3 %
	Infections à herpesvirus†	Fréquent (5,9 %)	0,7 %
	Infections à Aspergillus†	Peu fréquent (0,5 %)	0,4 %
	Réactivation de l'hépatite B	Peu fréquent (0,1 %)	0,1 %
Tumeurs bénianes.	Second cancer primitif [†]	Très fréquent (12,2 %)	4,1 %
malignes et non	Cancer cutané non mélanocytaire†	Fréquent (6,6 %)	0,5 %
précisées	SCP sauf cancer cutané non mélanocytaire†	Fréquent (6,5 %)	3,8 %
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie [†]	Très fréquent (15,7 %)	14,2 %
	Anémie†	Très fréquent (13,8 %)	7,8 %
	Thrombopénie†	Fréquent (8,9 %)	4,8 %
	Lymphocytose	Peu fréquent (0,3 %)	0,2 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale*	Peu fréquent (0,5 %)	0,4 %
Affections du système	Céphalées	Très fréquent (37,8 %)	1,1 %
nerveux	Étourdissements	Très fréquent (13,4 %)	0,2 %
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire/flutter [†]	Fréquent (4,4 %)	1,3 %
	Hématomes [†]	Très fréquent (34,1 %)	0 %
	Contusion	Très fréquent (21,7 %)	0 %
	Pétéchies	Très fréquent (10,7 %)	0 %
Aff e I :	Ecchymoses	Fréquent (6,3 %)	0 %
Affections vasculaires	Hémorragie [†]	Très fréquent (12,6 %)	1,8 %
	Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent (2,3 %)	0,6 %
	Hémorragie intracrânienne	Fréquent (1 %)	0,5 %
	Épistaxis	Fréquent (7 %)	0,3 %

Pays	Calquence®	Prix ex-usine (hors TVA)	
Belgique	100mg 60 caps.	5740,20€	
Luxembourg 100mg 60 caps. 5740,20 €			
La procédure de remboursement est actuellement en cours en Relaigue et au Luvemboura			

Affections gastro- intestinales	Diarrhée	Très fréquent (36,7 %)	2,6 %
	Nausées	Très fréquent (21,7 %)	1,2 %
	Constipation	Très fréquent (14,5 %)	0,1 %
	Vomissements	Très fréquent (13,3 %)	0,9 %
	Douleurs abdominales†	Très fréquent (12,5 %)	1 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rosh†	Très fréquent (20,3 %)	0,6 %
Affections musculo- squelettiques et du tissu	Douleurs musculo-squelettiques†	Très fréquent (33,1 %)	1,5 %
squeiemques et au tissu conjonctif	Arthralgie	Très fréquent (19,1 %)	0,7 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Très fréquent (21,3 %)	1,7 %
	Asthénie	Fréquent (5,3 %)	0,8 %
Investigations ¹	Diminution de l'hémoglobine§	Très fréquent (42,6 %)	10,1 %
(Conclusions basées sur les résultats des tests)	Diminution du nombre absolu de neutrophiles§	Très fréquent (41,8 %)	20,7 %
	Diminution des plaquettes§	Très fréquent (31,1 %)	6,9 %

"D'après la version 4.03 de la classification NOI CTCAE (National Cancar Institute Common Terminology Citéria for Adverse Events). "Inclut de multiples termes d'effet indésirable. "Un cas de syndrome de lyse turnomele induit par le médicament a dét observé dans le bras cacidominitals dans l'étude ASCEND. Répentesente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ¶ Présentés sous forme de valous de grade CTCAE. Tableau 4. Effets indésirables des parlents attents de cancers hématologiques et traités par acaditorutinità en association (n = 223)

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE)	Fréquence des événements de grade CTCAE ≥ 3 [†]
	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent (31,4 %)	1,8 %
	Sinusite	Très fréquent (15,2 %)	0,4 %
	Rhinopharyngite	Très fréquent (13,5 %)	0,4 %
	Infection des voies urinaires	Très fréquent (13 %)	0,9 %
	Pneumopathie	Très fréquent (10,8 %)	5,4 %
Infections et infestations	Bronchite	Fréquent (9,9 %)	0 %
	Infections à herpesvirus†	Fréquent (6,7 %)	1,3 %
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Peu fréquent (0,4 %)	0,4 %
	Réactivation de l'hépatite B	Peu fréquent (0,9 %)	0,1 %
	Infections à Aspergillus†	Très rare (0 %)	0 %
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Second cancer primitif [†] Cancer cutané non mélanocytaire [†] SCP sauf cancer cutané non mélanocytaire [†]	Très fréquent (13 %) Fréquent (7,6 %) Fréquent (6,3 %)	4,0 % 0,4 % 3,6 %
	Neutropénie [†]	Très fréquent (31,8 %)	30 %
Affections	Thrombopénie†	Très fréquent (13,9 %)	9 %
hématologiques et du système lymphatique	Anémie†	Très fréquent (11,7 %)	5,8 %
	Lymphocytose	Peu fréquent (0,4 %)	0,4 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale±	Peu fréquent (1,8 %)	1,3 %
Affections du système	Céphalées	Très fréquent (43 %)	0,9 %
nerveux	Étourdissements	Très fréquent (23,8 %)	0 %
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire/flutter [†]	Fréquent (3,1 %)	0,9 %
Affections vasculaires	Hématomes† Contusion Pétéchies Ecchymoses	Très fréquent (38,6 %) Très fréquent (27,4 %) Très fréquent (11,2 %) Fréquent (3,1 %)	0 % 0 % 0 % 0 %
	Hémorragie† Hémorragie gastro-intestinale Hémorragie intracrânienne	Très fréquent (17,5 %) Fréquent (3,6 %) Peu fréquent (0,9 %)	1,3 % 0,9 % 0 %
	Épistaxis	Fréquent (8,5 %)	0 %
	Diarrhée	Très fréquent (43,9 %)	4,5 %
	Nausées	Très fréquent (26,9 %)	0 %
Affections gastro- intestinales	Constipation	Très fréquent (20,2 %)	0 %
mosimalos	Vomissements	Très fréquent (19,3 %)	0,9 %
	Douleurs abdominales [†]	Très fréquent (14,8 %)	1,3 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash†	Très fréquent (30,9 %)	1,8 %
Affections musculo-	Douleurs musculo-squelettiques†	Très fréquent (44,8 %)	2,2 %
squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Très fréquent (26,9 %)	1,3 %
Troubles généraux	Fatigue	Très fréquent (30,5 %)	1,8 %
et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent (7,6 %)	0,4 %
Investigations	Diminution du nombre absolu de neutrophiles§	Très fréquent (57,4 %)	35 %
Investigations (Conclusions basées sur les	Diminution des plaquettes§	Très fréquent (46,2 %)	10,8 %
résultats des tests)	Diminution de l'hémoglobine [§]	Très fréquent (43,9 %)	9 %

Togrès la vestion 4.03 de la classification NO CTCEA (Internal Cancer Institute Common Terminology Citeria for Adresse Events.) "Includ de multiples termes d'effet indésirable. Un cos de syndrome de loye tumonale induit par le médicament a dei chosevé dons le bros coldibrutinh dans l'étude ASCEND. Séparésente l'incidence des conornales biologiques, pos celle des événements indésirables rapportés. Il résenté sous forme de voleux de grade CTCAE Bassination d'affetis indésirables incidence produces des conornales biologiques, pos celle des événements indésirables rapportés. Il répaire des la common de l'étude de l'accomment de l'accomment de déce en raison d'etides indésirables son les le 10 40 plantents les celle que l'accomment de l'accomment de cas de neurophie, des anrèts de traitement en raison d'effets indésirables ent été rapportés chez 9,3 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de neurophie, de de l'accomment de l'accomment de cas de neurophie, de l'accomment de l

L'AUTOR(SATION DE MISE SIVI ET MARCHE ANTAGENECA AB SE-151 i 20 Sodertoile suese

6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE ELV1/20/1479/001

EU/1/20/1479/002 7. STAUTI LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicule 8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 11/20/20 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments intitute/www.ence.europa.eu.



Nouvelle chaire FNR PEARL: objectif numérisation des soins de santé

La numérisation progresse rapidement dans tous les domaines, y compris la médecine. Mais comment intégrer les outils numériques pour personnaliser les soins aux patients ? C'est notamment ce que, avec le support d'une chaire FNR PEARL de 3,3 M EUR, le Pr Jochen Klucken analysera au cours des cinq prochaines années, dans le cadre d'un programme de recherche conjoint impliquant le Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) de l'Université du Luxembourg, le Luxembourg Institute of Health (LIH) et le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL).

Dr E.M.



«Nous voulons comprendre comment les technologies de soins de santé personnalisées et centrées sur le patient peuvent être adaptées à ses besoins et intégrées dans les structures et procédures de soins de santé existantes.»

Pr Klucken

Les outils numériques innovants sont sur le point de changer la façon dont les patients, les prestataires de soins de santé et les chercheurs travailleront ensemble dans un avenir proche.

De nouveaux services de soins de santé numériques centrés sur le patient répondront aux besoins des patients, suivront et accompagneront en permanence les parcours individuels des patients, et aideront les prestataires de soins à prendre des décisions cliniques.

De plus en plus de données sur les soins de santé en situation réelle seront disponibles. Leur prise en compte présente un énorme potentiel pour réduire la charge de morbidité, améliorer les soins de santé et générer de

nouvelles solutions et de nouveaux services.

Pourtant, l'intégration dans les parcours de soins et les bénéfices de ces nouveaux services pour les patients, les prestataires de soins et la société ne sont pas suffisamment tangibles.

Ce sera donc l'objet du projet de recherche du FNR sur la médecine numérique.

Digital Medicine Group (Dmed)

Composé d'experts en médecine, en science des données, en économie de la santé, en ingénierie informatique et en sciences sociales, le Digital Medicine Group (Dmed), dirigé par le Pr

Klucken, se penchera sur les avantages médicaux, les changements structurels et procéduraux et l'acceptation sociale des services de santé numériques qui en résulteront.

Dmed utilisera la maladie de Parkinson. comme modèle pour développer le potentiel de la numérisation.

Sur la base des expériences du Pr Klucken dans l'analyse de la démarche par capteurs dans la maladie de Parkinson, la première tâche consistera à comprendre comment les patients, les médecins et les thérapeutes pourraient utiliser les «données» enregistrées en permanence dans l'environnement de vie à domicile du patient.

À partir de ces premières expériences, l'utilisation d'autres outils numériques centrés sur le patient, notamment des capteurs portables et des applications pour smartphone, sera évaluée et intégrée dans la gestion du processus de soins de santé quotidien.

Avec le programme PEARL, le FNR offre aux institutions de recherche luxembourgeoises un financement attractif pour leur permettre d'attirer au Luxembourg des chercheurs étrangers établis et reconnus au niveau international.

Grâce au recrutement de scientifiques exceptionnels dans des domaines d'importance stratégique, le FNR vise à accélérer le développement et le renforcement des priorités nationales de recherche du Luxembourg.

Source: fnr.lu & lih.lu

COVID-Kids: une étude qui évalue l'impact de la pandémie COVID-19 sur le bien-être des enfants



À l'occasion d'un webinaire intitulé «COVID-19, un an après: des conséguences chez l'enfant et l'adolescent ?» et organisé le 5 mai 2021 au Centre Hospitalier de Luxembourg, le Pr Claudine Kirsch, Associate Professor, Education, Languages à l'Université du Luxembourg et le Pr Pascale Engel de Abreu, Associate Professor, Developmental Psychology à l'Université du Luxembourg ont présenté les résultats de l'étude COVID-Kids menée par l'Université du Luxembourg et avec le support, entre autre, de UNICEF Luxembourg.

Céline Buldgen

Entre mai et juillet 2020, des chercheurs de l'Université de Luxembourg ont mené un projet de recherche intitulé COVID-Kids I relatif au bien-être des enfants et des adolescents. L'étude (Understanding the influence of CO-VID-19 on children's and adolescents' school experience and subjective wellbeing) a permis d'examiner l'impact de la pandémie COVID-19 sur le bienêtre subjectif et les expériences quotidiennes d'enfants âgés de 6 à 16 ans au Luxembourg. Pour mener à bien ce projet de recherche, une approche de méthodes mixtes combinant un questionnaire en ligne et des entretiens de groupe a été utilisée.

«L'objectif principal de cette étude était d'écouter les expériences vécues par les enfants, et de faire en sorte que leur voix puisse éclairer les futures réponses apportées à différents niveaux

tels le Gouvernement, les ministères, les enseignants et éducateurs, les professionnels de la santé, les parents...», expliqua le Pr Claudine Kirsch.

Mesurer le bien-être des enfants

En vue de mesurer le bien-être des enfants et des adolescents, les chercheurs de l'Université de Luxembourg ont récolté des données quantitatives et qualitatives.

Pour l'analyse qualitative, des entretiens de groupe ont été organisés avec 22 enfants âgés de 8 à 16 ans dont les origines linguistiques, culturelles et sociales étaient différentes.

Les sujets abordés par les enfants lors de ces entretiens étaient les suivants:

• Le temps passé en famille (p.ex. plaisir, stress).

- Les activités communes (p.ex. préparer les repas, manger, jouer, discuter...).
- Les effets de la distanciation physique et sociale (p.ex. stress, solitude, l'isolement).
- Les personnes qui manquent (les amis, membres de famille vivant ailleurs).
- Les technologies et leur usage abondant (p.ex. internet, gaming).
- L'apprentissage (p.ex. (dé)motivation, flexibilité, autonomie, structure, stress).

«Nous nous sommes aperçus que les expériences et les perceptions de ces 22 enfants âgés de 8 à 16 ans étaient très différentes lors des entretiens que nous avons menés.», commenta le Pr Claudine Kirsch.

Au total, 711 participants âgés de 6 à 16 ans ont participé au Luxembourg à l'enquête en ligne et ont répondu à 68 questions ouvertes, dont celles-ci:

- Quelle est la plus belle chose pour toi pendant la période du coronavirus ? Quelques-unes des réponses données: le temps passé avec ma famille, le calme, le silence, le repos, le temps pour soi, «absolument rien n'est bien».
- Quelle est la pire chose pour toi pendant la période du coronavirus ? Quelques-unes des réponses



données: les morts, la peur que le virus ne disparaisse pas, l'isolation (rester à la maison, être enfermé), les restrictions (ne pas jouer au foot), l'ennui, le surmenage et le mangue de motivation, la dépression.

Pour l'analyse quantitative, les chercheurs de l'Université de Luxembourg ont eu la possibilité de sonder, via un questionnaire en ligne, les expériences d'enfants âgés de 6 à 16 ans vivant au Luxembourg, en Allemagne et au Brésil quant à leur bien-être subjectif et leur vie quotidienne à la maison pendant la pandémie.

L'étude (Subjective Well-Being of Adolescents in Luxembourg, Germany and

Brazil During the Covid-19 Pandemic) a été publiée dans le Journal of Adolescent Health. L'article est disponible en libre accès: www.jahonline.org/article/ S1054-139X(21)00225-1/fulltext

Un questionnaire en ligne a été complété par 1.613 adolescents, âgés de 10 à 16 ans, dont 78 % d'entre eux provenaient d'un milieu socio-économique élevé. «Pour notre approche, nous avons utilisé une modélisation par équations structurelles, et nous avons travaillé avec des variables latentes.», précisa le Pr Pascale Engel de Abreu.

Pour explorer leur modèle de bien-être subjectif, les chercheurs de l'étude ont évalué deux composantes en lien avec le bien-être pendant la pandémie:

1. La satisfaction à l'égard de la vie: Indicateurs (échelles de Likert): satisfaction dans la vie en général, à l'école, par rapport à la santé, au niveau de la sécurité et du bien-être.

2. Le bien-être émotionnel: Indicateurs (échelles de Likert): fréquences des soucis, des émotions négatives.

Pr Pascale Engel de Abreu: «Pour faire le choix de nos prédicteurs, nous avons exploré toute une gamme de covariances socio-démographiques, interpersonnelles et intra-personnelles: l'âge, le genre, la satisfaction de la vie avant la pandémie, les performances scolaires avant la pandémie, l'usage d'Internet avant la pandémie... Au total, nous avons exploré vingt facteurs à travers notre questionnaire en ligne. Ce type d'analyse avait pour but d'identifier des relations entre certaines caractéristiques des enfants/ adolescents en lien avec le bien-être. Nous pouvions dès lors penser que cela nous donnerait des informations importantes telles que l'identification de groupes à risque ou encore de facteurs qui sont en rapport avec le bienêtre, et qui peuvent donner des pistes d'interventions possibles.»

Concernant les caractéristiques de l'échantillon, les chercheurs de l'étude ont remarqué des différences considérables chez les enfants provenant des trois pays.

Pr Pascale Engel de Abreu en témoigna: «Les caractéristiques de l'échantillon étaient un peu plus différentes pour les enfants vivant au Brésil. On nota par exemple une plus grande expérience de ces enfants avec la COVID lors de la première vague et un revenu socio-économique un peu plus bas. Concernant le bien-être des enfants pendant la COVID, nous avons vu par exemple que les réponses des groupes d'enfants au Luxembourg et en Allemagne étaient plus identiques que celles émises par les enfants du Brésil, ce qui confirma nos prédictions de départ. Bien évidement, le but de notre étude n'était pas de comparer les trois pays à proprement-dit...»

Etude COVID-Kids I: les résultats obtenus lors de l'analyse quantitative

- Ce modèle de bien-être subjectif fonctionne bien pour les 3 pays.
- Le bien-être collectif est un concept multidimensionnel composé de facteurs séparables mais intercorrélés.
- Des prédicteurs communs ont pu être établis (MIMIC models). Pascale Engel de Abreu: «Parmi les 20 facteurs sélectionnés au départ dans notre modèle de bien-être subjectif, nous voulions savoir si certains facteurs avaient un plus grand impact. C'est pourquoi

nous nous sommes surtout intéressés aux facteurs que les 3 pays avaient en commun. Sur les 20 facteurs explorés, 9 étaient en commun entre les 3 pays. Nos résultats ont pu montrer par exemple que le genre avait un impact sur le bien-être émotionnel des enfants et adolescents. Les filles avaient en effet un risque plus élevé d'être moins bien psychologiquement par rapport à la situation sanitaire. Les enfants de milieux plus aisés se sentaient mieux avec la situation, etc.»

Conclusions principales et limitations

L'étude COVID-Kids I a permis d'obtenir deux conclusions principales. D'une part, les filles et les adolescents de fovers à faible revenus ont un risque plus élevé de subir les conséquences psychologiques négatives de la CO-VID-19 que les garcons et les adolescents de foyers à revenus plus élevés.

Les effets indirects de la COVID-19 sont donc susceptibles de tomber de manière disproportionnée sur certains groupes et d'exacerber les inégalités préexistantes. D'autre part, l'étude a permis d'identifier des facteurs dont l'influence sur le bien-être est plus forte, et sur lesquels il est possible d'agir:

- Le degré de difficulté, la quantité et le contenu du travail scolaire pendant la période d'enseignement à distance.
- La peur de tomber malade.
- La satisfaction avec la facon dont les adultes écoutent les enfants.

Bien évidemment, cette étude comportait des limitations:

- Echantillonnage de commodité.
- Surreprésentation des enfants des fovers à revenu élevé.
- Peu d'informations sur les expériences des enfants vulnérables (e.g. enfants de foyers d'accueil, enfants avec besoins spéciaux...).
- Limites inhérentes à une enquête en ligne en ce qui concerne les questions qui peuvent être posées.

Considérations éthiques

Les chercheurs de l'Université de Luxembourg ont recu l'approbation du Panel d'Ethique de l'Université de Luxembourg (ERP), leur projet de recherche étant conforme au règlement

général sur la protection des données de l'Union européenne. «Nous avons dû tenir compte dans notre étude de considérations éthiques spéciales liées à la collecte des données en ligne avec des groupes d'âge plus jeunes au cours des premiers mois d'une pandémie mondiale. Par exemple, nous n'avons pas pu explorer directement les relations intra-familiales.», précisa le Pr Pascale Engel de Abreu, qui s'est également exprimée sur l'importance de réaliser une telle étude: «Ce proiet est conforme à la Convention des Nations Unies relatives aux droits de l'enfant en ce qu'elle intègre les opinions des enfants et adolescents. Il nous semble important d'écouter les enfants, et espérons que les décideurs pourront tenir compte de ces perspectives lorsqu'ils prendront des décisions sur des questions concernant les enfants et les adolescents pendant la pandémie mondiale.»

Un an après... COVID-Kids II

Les Pr Claudine Kirsch et Pr Pascale Engel ne comptent pas s'arrêter là et envisagent déjà un nouveau projet de recherche, COVID-Kids II, intitulé «Children's voices during the COVID-19 pandemic: Insights into their learning experiences, perceptions and well-being».

Celui-ci comporte trois volets:

- Des entretiens avec les 22 enfants interviewés en 2020.
- Une enquête (online et papier) avec les enfants de 6-16 ans sur leurs apprentissages, leurs perceptions de leur vécu et leur bien-être. L'enquête est en ligne jusqu'au 15 juillet: www.covidkids-uni.liser.lu
- Une étude quantitative sur la santé mentale, le bien-être et la participation des enfants vulnérables en institutions (Foyers d'accueil).

«Les filles et les adolescents de foyers à faible revenus ont un risque plus élevé de subir les conséquences psychologiques négatives de la COVID-19 que les garçons et les adolescents de foyers à revenus plus élevés.»

Pr Pascale Engel de Abreu: «Pour cette nouvelle étude COVID-Kids II. nous tenons à pallier aux limitations auxquelles nous avons été confrontées lors de l'étude COVID-Kids L Nous avions eu la possibilité d'organiser un meeting avec un groupe d'experts composé de médecins et de psychologues parce qu'il était essentiel pour nous d'obtenir un point de vue différent sur toutes nos données collectées. Malheureusement. nous n'avions pas pu explorer la guestion de la santé mentale des enfants et des adolescents en tant que telle. En effet, nous étions tributaires de considérations éthiques liées à notre méthode online où nous n'étions pas face aux enfants et aux adolescents. La situation sanitaire dans notre pays étant meilleure aujourd'hui, nous allons pouvoir faire dans notre étude CO-VID-Kids II une étude quantitative de la santé mentale des enfants et adolescents (volet 3 du projet COVID-Kids II) en partenariat avec des professionnels du secteur. Des échelles d'évaluation de la dépression et de l'anxiété validées scientifiquement pourront être utilisées en complément de nos mesures de résultat du bien-être des enfants et des adolescents.»

Pour en savoir plus sur l'étude COVID-Kids I:

- Unicef Luxembourg et l'Université du Luxemboura ont créé trois petits films www.uncf.lu/ pad6p et une page web www.covidkids.lu
- Rapport sur les résultats au Luxembourg: www.orbilu.uni.lu
- Articles: scientifiques:
 - www.jahonline.org/article/ S1054-139X(21)00225-1/ fulltext
 - www.doi.org/10.1016/ j.ijedro.2021.100049

Pour visionner l'entièreté du webinaire: www.chl.lu/fr/actualites/ webinaire-covid-19-un-apres-desconsequences-chez-les-enfantset-adolescents

Source: www.covidkids.lu



30 comprimés Prix public : € 11,43

N° national: 0243687

Troubles de l'endormissement Troubles du sommeil Nervosité¹ Anxiété^{1,2}



RÉSUME ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant L'usage de ce médicament. 1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT : Relaxine, comprimés pelliculés 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Extrait hydroalcoolique (36.3 % V/V) séché de valériane (Valeriana officinalis L. radix) (2.25 - 3.6:1) 500 mg (équivalent à 2 mg d'acides sesquiterpéniques). Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient du lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimés pelliculés. 4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques : Ce médicament à base de plantes est indiqué pour réduire la nervosité en cas de troubles du sommeil ou de l'endormissement, après que toute pathologie sévère ait été écartée. Relaxine est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. 4.2. Posologie et mode d'administration Posologie : Le soir, en cas de troubles du sommeil : 1 à 2 comprimés pelliculés à avaler avec un verre d'eau, une demi-heure avant le coucher. La posologie maximale est de 2 comprimés pelliculés par jour. Population pédiatrique : Relaxine ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Mode d'administration. Voie orale. 4.3. Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Relaxine contient du lactose, il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au lactose. Enfants de moins de 12 ans. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Dans de nombreux cas, l'administration de cette préparation répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée. Un traitement de longue durée peut s'imposer dans certains cas. En cas d'usage prolongé, le traitement doit dans chaque cas individuel être évalué périodiquement par le médecin. Population pédiatrique : Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : A ce jour, aucune interaction n'a été signalée. Cependant, il est possible que, de par son activité, l'extrait de valériane puisse potentialiser l'effet sédatif d'un excès d'alcool, des hypnotiques, anxiolytiques, analgésiques narcotiques, sédatifs et tranquillisants. Etudes d'interaction : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement Grossesse et Allaitement : On ne dispose pas de données suffisantes pour garantir une sécurité absolue pendant la grossesse ou l'allaitement. Fertilité : Sans objet. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Relaxine peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut aussi provoquer une certaine somnolence pendant la journée. Si cet effet se manifeste, ne pas conduire de voiture ni manipuler des machines dangereuses. 4.8. Effets indésirables : Rarement, des symptômes gastro-intestinaux peuvent se présenter: nausées, crampes abdominales. 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 : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi L-2120 Luxembourg. Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/ activites/pharmacie-medicament/index.html 4.9. Surdosage: Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES: 5.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : NO5CM09. Mécanisme d'action : Relaxine est un médicament à base de plantes. Le principe actif de Relaxine est un extrait hydroalcoolique séché de racine de valériane (Valeriana officinalis L. radix). Cet extrait a une action calmante. Effets pharmacodynamiques: Des expérimentations préliminaires mettent en évidence une influence bénéfique sur les caractéristiques du sommeil. Cet extrait raccourcit la période d'endormissement et réduit en nombre et en durée les périodes de réveil intermédiaire. La composante responsable de l'activité de l'extrait n'est pas connue avec certitude. L'activité est notamment imputable à un acide sesquiterpénique (acide valérénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérimentation animale (souris) a révélé une action déprimante centrale aspécifique de l'acide valérénique. 5.2. Propriétés pharmacocinétiques : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. 5.3. Données de sécurité préclinique : Données non fournies. 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Liste des excipients : Cellulose microcristalline, hypromellose, talc, lactose, dioxyde de titane, glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. 6.2. Incompatibilités: Sans objet. 6.3. Durée de conservation: 36 mois (3 ans) 6.4. Précautions particulières de conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans l'emballage d'origine. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur : Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons) ou de 30 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés). 6.6. Précautions particulières d'élimination: Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel: +32 (0)2/374.02.53 - Fax: +32 (0)2/374.68.81 - E-mail: info@trenker.be 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: 1997120903 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. 10. CONDITIONS DE DELIVRANCE: délivrance libre. 11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 01/2018. DATE D'APPROBATION DU TEXTE: 02/2018.

² Reynaert C, Janne P, Van Moffaert M. Intérêt de la Relaxine dans les indications d'anxiété et de troubles du sommeil : Une étude ouverte prospective dans le cadre de la médecine générale. Université Catholique de Louvain et Université Gent (1994)





Pourquoi la pureté est importante! La vérité pure au sujet de BoNT/A

Le Dr Daria Voropai s'est entretenue récemment avec le Dr Jürgen Frevert et le Pr Michael Martin. Plusieurs formulations de BoNT/A existent sur le marché, mais quelles sont les différences et ces formulations peuvent-elles immuniser? Retrouvez les réponses et explications du Pr Martin et du Dr Frevert, professeurs en immunologie. «Il est bon de savoir qu'avec la toxine incobotulinique type A, le risque de non-réponse secondaire est pratiquement nul grâce à l'absence de protéines complexantes.»

Les différences entre les formulations de BoNT/A

Il existe trois produits de toxine botulinique de type A différents sur le marché européen. Ces produits ont le même effet thérapeutique, mais ont tous les trois des propriétés pharmacologiques différentes.

La toxine onabotulinique de type A et la toxine abobotulinique de type A contiennent non seulement de la neu-

rotoxine de 150 kDa (la protéine neuroactive), mais également des protéines complexantes (jusqu'à 750 kDa).

On sait de la toxine incobotulinique de type A qu'il s'agit d'une formulation pure et qu'elle contient uniquement de la neurotoxine de 150 kDa, alors que la toxine onabotulinique de type A et la toxine abobotulinique de type A présentent un risque important de présence de neurotoxine dénaturée/ inactive.

Le Dr Frevert et le Pr Martin soulignent que les protéines complexantes n'ont aucune valeur pour l'effet du traite-

Toxine incobotulinique de type A: la concentration la plus basse de neurotoxine et l'effet spécifique le plus élevé

Dr Frevert explique: «Les quantités de protéines dans la toxine incobotulinique de type A, la toxine onabotulinique de type A et la toxine abobotulinique de type A sont clairement établies dans la littérature. La toxine incobotulinique de type A, sans protéines complexantes, a la concen-

«La neurotoxine est une molécule fascinante.»

tration de neurotoxine la plus basse et l'effet spécifique le plus élevé des produits commerciaux actuellement disponibles sur le marché. La toxine onabotulinique de type A et la toxine abobotulinique de type A contiennent plus de protéines de neurotoxine (protéines complexantes qui peuvent également contenir de la flagelline). Certaines protéines de neurotoxine sont inactives. Les protéines complexantes ne sont pas nécessaires à l'effet thérapeutique du traitement.»

Le mode d'action d'une injection de toxine incobotulinique de type A

«La neurotoxine est une molécule fascinante», déclare le Dr Frevert.

Il explique le mode d'action d'une injection de toxine incobotulinique de type A. «Une molécule de neurotoxine se compose de deux chaînes polypeptidiques. Un pont disulfure relie la chaîne lourde (100 kDa) et la chaîne légère (50 kDa). Un pont disulfure est clivé et la chaîne légère de la neurotoxine passe par le pore dans le cytosol. La chaîne légère clive la SNAP-25 (une protéine cible) qui est essentielle

à la libération d'acétylcholine. La libération du neurotransmetteur est inhibée, empêchant la contraction musculaire »

Immunité

Selon le Pr Martin, deux composants du système immunitaire sont essentiels pour qu'une réponse immunitaire se produise ou non. Pour déterminer si une réponse immunitaire est nécessaire, le système immunitaire utilise deux critères: dangereux et étranger.

Les cellules dendritiques déterminent si une substance est dangereuse et l'attaquent. Ces cellules possèdent un certain nombre de récepteurs auxquels les protéines ou les acides nucléiques bactériens peuvent se lier. Une fois que les cellules dendritiques ont activement enveloppé et absorbé l'antigène, elles présentent l'information aux lymphocytes T qui, à l'étape suivante, activent les lymphocytes B. Cela conduit finalement à la synthèse d'anticorps contre l'antigène.

L'immunité peut également constituer un effet indésirable, par exemple lors d'un traitement à la neurotoxine botulinique. C'est ce que nous appelons une non-réponse secondaire: les patients développent des anticorps neutralisants pendant le traitement et l'organisme ne réagit plus à la substance injectée.

La neurotoxine botulinique de type A ne donnera plus l'effet désiré et le traitement devra être arrêté, dixit le Pr Martin.

L'importance d'un traitement à la toxine incobotulinique de type A

La pureté est importante pour l'effet d'un traitement à la toxine incobotulinique de type A. Les patients sont de plus en plus jeunes lorsqu'ils suivent un traitement à la neurotoxine botulinique et souhaitent un traitement à plus long terme.

Selon le Dr Frevert et le Pr Martin, le traitement avec une formulation pure de neurotoxine botulinique de type A est la solution la plus sûre à long terme, car il n'y a pratiquement aucun risque de formation d'anticorps neutralisants.

C'est la raison pour laquelle le Dr Daria Voropai choisit de traiter les patients de sa clinique esthétique avec la toxine incobotulinique de type A.

«Deux composants du système immunitaire sont essentiels pour qu'une réponse immunitaire se produise ou non.»











Essais cliniques pendant la pandémie: considérations principales

Le nouveau coronavirus identifié en décembre 2019 induit une du monde où elle a provogué une mortalité et une morbidité généralisées. Plusieurs domaines ont été impactés par la pandémie soit par l'arrêt total des activités soit par la mise en place d'une procédure de travail inhabituelle. L'implémentation et le déroule-

Deux questions principales se sont donc imposées à cet égard, notamment comment maintenir un essai clinique en situation de pandémie, et quelles sont les mesures à prendre pour lancer un nouvel essai dans ce contexte de crise sanitaire.

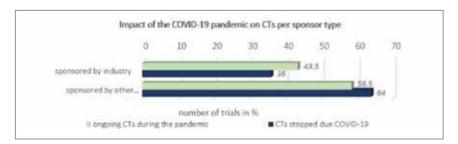
Impact de la pandémie sur les essais cliniques

La pandémie a mis les études cliniques en situation d'alerte. Plusieurs études ont été suspendues ou arrêtées définitivement. Les études académiques ont été particulièrement touchées par la crise sanitaire parce que le budget est souvent limité et le personnel conduisant l'étude clinique académique est réduit. Les grandes boites pharmaceutiques ont ainsi eu des difficultés à gérer le quotidien de leurs études et à maintenir un niveau de qualité acceptable pour tous ces projets.

91,7% des essais cliniques ont été suspendus en Europe. Sur un total de 683 essais cliniques arrêtés à cause de la pandémie, 64% sont des études académiques et 36% sont des essais financés par des industries pharmaceutiques. Le tableau ci-dessous montre la progression de l'impact de la pandémie sur les projets cliniques entre mars, juin et août 2020 en Europe.

Suspended (%)			
March	June	August	
19	3	3	
Withdrawn (%)			
March	June	August	
6	13	19	
Terminated (%)			
March	June	August	
0	34	12	

*les statistiques sont extraits du master de Jasmin Rick Meyer



^{*}les statistiques sont extraits du master de Jasmin Rick Meyer



Des recommandations qui se mettent à jour sans cesse, des déviations au protocole, recrutement très lent ou absent, manque des ressources humaines et les difficultés logistiques (annulation des visites patients, annulation des visites de monitoring...) sont parmi les plus grands challenges durant la pandémie.

Cependant, les essais cliniques académiques et industriels étudiant la CO-VID-19 ont connu un grand succès et se sont développés de manière exponentielle, à cause de la nécessité urgente de connaître davantage le virus et la maladie, ses possibilités de traitement et les raisons pour lesquelles certaines populations sont plus touchées que d'autres.

Ces études ont donc gagné en popularité auprès des promoteurs, investigateurs, centres d'investigation et autorités règlementaires.

Tous les travaux de recherche sont orientés vers la COVID-19 afin d'éclaircir la structure du virus, son mode d'ac-



tion et ses effets, avec le but de mettre en place des protocoles d'hygiène et des actions barrières préventives, mais aussi pour concevoir des médicaments «Des recommandations qui se mettent à jour sans cesse, des déviations au protocole, recrutement très lent ou absent, manque des ressources humaines et les difficultés logistiques sont parmi les plus grands challenges durant la pandémie.»

et des vaccins efficaces. Le schéma ci-dessous illustre les différents aspects d'un essai clinique sur la COVID-19.

Maintenir un essai clinique durant la pandémie

Pour faire face aux impacts de cette pandémie, plusieurs directives locales et régionales ont été adoptées.

Le but de ces directives est d'harmoniser les méthodes et les plans d'action mis en place et de minimiser les répercussions sur la sécurité des participants, la compliance aux bonnes pratiques cliniques, les exigences des protocoles et l'intégrité des donnés.

Etant donné que les promoteurs des études cliniques n'étaient pas prêts en terme des procédures et de savoir-faire pour assurer la continuité de leurs essais, l'agence européenne des médicaments a mis en place un quide pour soutenir les efforts des promoteurs et des investigateurs.

• Guide de managements des essais cliniques durant la pandémie de COVID-19

Les recommandations européennes intitulées «Guide de management des essais cliniques durant la pandémie de COVID-19» préparé par l'agence européenne des médicaments ont été mises en place très rapidement et actualisé plusieurs fois depuis, la version 4 ayant été publiée en avril 2021.

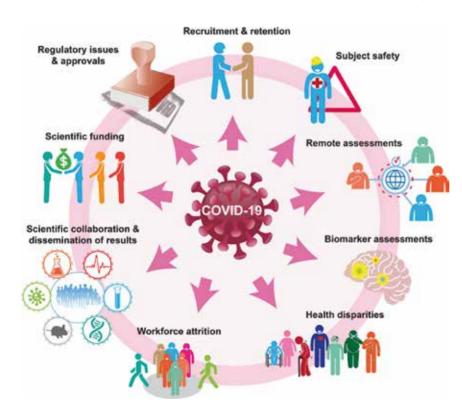
Ces recommandations visent à donner un cadre pour la conduite des essais cliniques à appliquer pour franchir les barrières imposées par la pandémie.

La sécurité du participant est toujours restée au centre des préoccupations, l'évaluation du risque lié à l'étude clinique n'étant valable que si elle prend en considération le risque et l'impact de la COVID-19.

Les recommandations ont touché les différents aspects de l'essai clinique, ainsi que des cas particuliers pour donner plus de solutions aux promoteurs et aux investigateurs, tout en considérant les règles de bonnes pratiques cliniques qui restent toujours valables et applicables.

a/ L'amendement de protocole

Le protocole doit inclure les mesures particulières adoptées pour gérer l'étude durant la pandémie. Il faut



aussi mettre à jour la balance bénéfice-risque pour refléter le risque lié à la pandémie.

Ces changements au protocole initial sont considérés comme substantiels et nécessitent l'approbation du comité d'éthique et des autorités règlementaires

b/ Les soumissions

Les investigateurs sont appelés à notifier tous les évènements liés à la sécurité des participants et les déviations au protocole.

Uniquement les amendements substantiels sont à soumettre au comité d'éthique et aux autorités compétentes. Les amendements non-substantiels ne devront pas être soumis. Cependant, lors d'une ultérieure soumission d'amendement substantiel au protocole, ces changements mineurs devront être inclus.

c/ Le consentement

La procédure de consentement éclairé doit être réalisée en respectant les exigences de bonnes pratiques cliniques et les réglementations locales.

Pour les études sur les patients atteints de la COVID-19, l'investigateur peut prendre l'accord du participant oralement en présence d'un témoin qui signe le consentement. Les représentants légaux doivent être présents et signent le consentement dans le cas des participants mineurs ou des adultes incapables de consentir.

Alternativement, l'investigateur et le patient peuvent signer chacun sa copie du consentement pour éviter le risque de contamination.

L'investigateur doit bien documenter la procédure de consentement dans le dossier du participant.

d/ Le traitement à l'étude

Le promoteur peut faire recours à une société qualifiée capable de distribuer le traitement au domicile des parti-

«La conception des essais cliniques à lancer durant la pandémie doit prendre en considération les conditions de travail inhabituelles »

cipants. La protection des données personnelles des participants doit être assurée par des procédures solides (exemple: accord de confidentialité entre promoteur et la société, prise de l'accord du participant avant partage de ces données...).

On peut également prévoir de fournir une quantité supérieure à celle prévue pour éviter tout risque l'épuisement de traitement pour le participant, si cela ne présente pas de risque additionnel pour le participant (surdosage,...).

e/ Monitoring

Les restrictions appliquées dans certains pays ont rendu impossible de réaliser des visites de monitoring sur les centres. Pour surmonter ces difficultés, le promoteur de l'étude et l'investigateur peuvent avoir recours aux solutions suivantes:

Monitoring centralisé: cette méthode est établie selon les bonnes pratiques cliniques «ICH GCP E6 section 5.18.3. Elle consiste à la revue des données existantes dans les différents systèmes utilisés par l'étude (eCRF, questionnaire électronique, rapports du laboratoire central...).

Le but est d'évaluer le risque sur chaque centre, veiller à la qualité des données et assister le centre d'investigation.

Monitoring à distance: le centre peut partager le consentement et les dossiers sources anonymisées du participant avec le moniteur de l'étude pour effectuer un contrôle qualité des données et des procédures.

Le SDV («source data vérification») à distance est acceptable juste pendant la durée de la pandémie. Le rapport de la visite à distance est documenté sur une Template spécifique et partagé avec le promoteur pour revue et signature.

Off site monitoring: cette méthode est basée sur la communication entre le moniteur et les investigateurs en se servant des systèmes de téléconférences, échangeant des emails et des appels téléphoniques à une fréquence très régulière pour assurer un suivi de près du déroulement de l'étude dans ces conditions exceptionnelles. Chaque contact doit être documenté dans un rapport du contact et partagé avec le promoteur.

Lancement des nouveaux essais cliniques

La conception des essais cliniques à lancer durant la pandémie doit prendre en considération les conditions de travail inhabituelles.

Le promoteur se doit de profiter de la progression technologique pour faciliter certaines tâches liées à la mise en place et le suivi des études cliniques, tels que l'implémentation d'un système de consentement électronique et des consultations online ou à distance des dossiers médicaux pour le monitoring.

Si des visites sur site clinique de patients inclus dans les protocoles sont indispensables, le nombre de visites du participant doit être réduit, si possible, et les visites éloignées afin de minimiser le risque à l'égard du participant et du personnel.

Les avancées technologiques concernant le consentement, la distribution du traitement et le monitoring, reprises dans la section précédente, restent valables et sont fortement conseillées.

▼ 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 indécisables, lyseleca 100 / 200 mg comprimes pellicules. Composition: Chaque comprime pelliculé ontient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de filgotinib. Chaque comprime pelliculé de 100 mg contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 6 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Poque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Poque la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Forme pharmaceutique : Comprimé pelliculé. Jyseleca 100 mg excipients, voir rubrique 61 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Forme pharmaceutique : Comprimé pelliculé, juseleca 100 mg comprimés pelliculés : Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. Juseleca 200 mg comprimés pelliculés : Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. Indication: Juseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthriter humatoïde active modérie à sévère chez des patients adutes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolicance, à un ou plus traitement de fond antirhumatismaux (DMARDS). Juseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). Posologie et mode d'administration: Le traitement par le fligotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Posologie La dose recommandée de fligotinib chez les patients adultes s'attent de la couparthrite de la polyarthrite rhumatoïde. études FINCH1 et 2, et DARWIN1 et 2, pour les patients ayant reçu filgotinib 200 mg. Modification des parametres biologiques Créatinine Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérque. A la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation

30 x 100 mg € 1 089.20 • 90 x 100 mg € 2 601.35 30 x 200 mg € 1 122,70 • 90 x 200 mg € 2 601,35

controlee contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections pendant 24

frequence 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 blus MTX versus 24,5 % dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence quiste en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe filgotinib 200 met, de la ceaché taled dei iniciant.

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

(PAE), Dans les etitues ciniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0 % dans le

12 semaines etait de I,J % dans les groupe fligotinib 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 fligotinib 200 mg en monothérapie et fligotinib 200 mg en monothérapie et fligotinib 200 mg en monothérapie et fligotinib

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

filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et II (2 267 patients) était de 1,7 % par 100 PAE. L'infection grave la plus frequente 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 eta 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 SDMARDS. la fréquence des infections

csDMARDs, la fréquence des infections après 12 semaines pour filgotinib 200 mg comparée au placebo était : infection des voies respiratoires supérieures (3,3

% versus 1,8 %), 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 impliqualeir un seut definatorne 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

placebo. Dans l'étude controlee contre MTXFINCH 3, la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0 %, de 0,2 % et de 0 % dans les groupes fligotinib 200 mg en monothérapie, filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections compartunistes pour le groupe

nfections 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

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

ues etevatoris uode-repertalitates voir créatine phosphókinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le fligotinib et sont restées stables par la suite. A la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion

de la CPK était respectivement de -16 (449), de 61 (260) et de 33 (80) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlees 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

Experience des études d'extension a 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 fligoritib 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 une fois par jour pendant une durée.

movenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était respectivement de 0.07 (0.12) et de 0.04 (0.11) mg/dL pour filégolinio 2001 me et 100 mg. Les valeurs moyenens de créatinine son de comprises dans les limites de la normale. Lipides Le traitement par le filégolinio 2001 me et 100 mg. Les valeurs moyenens de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. Lipides Le traitement par le filégolinio à et de associé à des augmentations dos-edependantes de staux de cholestérol Lotal et HDL, tandis que les Laux de cholestérol LOL ont été légérement augmentes. Les rapports LOL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au ont eté legérement, aujumentes. Les rapports LDL/FIDL sout resues generalement inclaniges, des changements appunges out se cours des 12 premières semaines de traitement par le fligotini de sont restes 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 fligotinib 200 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude controllée contre MTX. FINCH 3, la



234 patients ont reçu le largotini 200 mg
me 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 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 flegence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division
Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail:
adversedrugreactions@flage_afmps.be. Titulaire de fautorisation de mise sur le marché: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45
DP77, Irelande. Représentant local: Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan I11 A3, 2800 Mechelen. Numéros d'autorisation de mise sur le marché: Ell/10/10/80/001-00-003-000. Mode de défigience s'ur recycriotion médicale. Date de mise à cult textes : 09/2000. mise sur le marché: EU/1/20/1480/001-002-003-004. Mode de délivrance: Sur prescription médicale. Date de mise à jour du texte: 09/2020

Références: 1. Jyseleca SmPC, Septembre 2020; 2. Combe et al, Ann Rheum Dis, Janvier 2021; 3. Genovese M, et al. JAMA. 2019;322(4):315-325 doi:10.1001/jama.2019.9055 Abréviation : PR: polyarthrite rhumatoïde. LU-RA-FIL-202103-00001

recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie Recommandation de surveillance : 12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux traitement, puis conformement aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidemie 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 limitéas 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 [CICT] ≥ 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 (ClCr 15 à < 60 mL/ min). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (ClCr < 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 une insumsance nepatique tegere ou modérée (grades A ou B de Child-Pugh). Le filgotinio ma pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration mest, 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 riest disponible. Mode a dammistration Volic orale, lyselecta 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 :

recommandations

Advance de l'enter. Comme l'antaction des veripients mentionnés à la substance active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). Effets indésirables: Résumé du profit 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 respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies les effets indésirables les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (fableau 2). Les effets indésirables out persont est fréquences sont définies comme suit : fréquent (2 1/100, 1/10) et peu fréquent (2 1/100, 1/100). Tableau : Effets indésirables infection des voies respiratoires supérieures : Prequence : Peu fréquent Effet indésirable : Zona Pneumonie - Affections hématologiques et du système lymphotique Préquence : Peu fréquent Effet indésirable : Zona Pneumonie - Affections hématologiques et du système lymphotique Préquence : Peu fréquent Effet indésirable : Nous les du métabolisme et de la nutrition Préquence : Peu fréquent Effet indésirable : Nous les du métabolisme et de la nutrition Préquence : Peu fréquent Effet indésirable : Nous les du métabolisme et de la nutrition Préquence : Peu fréquent Effet indésirable : Nausées : Investigations Fréquence : Peu fréquent Effet indésirable : Senastions vertigineuses : Affections gastro-intestinales Préquent Effet indésirable : Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang * Fréquence basée sur la période pré-secours contrôlée contre placebo (semaine 12) cumulée sur les Hypersensibilité à la substance active ou

Porphyrie hépatique aiguë

Douleur abdominale diffuse sévère non expliquée: ne manquez pas le diagnostic

Ce 4 mars, dans le cadre de la Belgian week of GastroEnterology (BWGE, édition online), le Pr D. Cassiman (UZ Leuven) a bien montré lors d'un symposium satellite organisé par Alnylam, combien la porphyrie hépatique aiquë peut être une urgence diagnostique.



Cas clinique

Une patiente de sexe féminin, âgée de 21 ans, est adressée en psychiatrie de liaison après avoir connu, en quatre ans, 12 admissions aux urgences, 3 gastroscopies, 2 colonoscopies, 16 imageries abdominales et 21 mises au point biologiques.

Différents diagnostics erronés ont été posés au cours de ces quatre années: une «colite aiguë latéralisée à droite», une «pyélonéphrite» et une «œsophagite de grade A».

Choquée par son admission en psychiatrie, la patiente demande un deuxième avis à l'hôpital universitaire de Louvain lorsqu'elle présente à nouveau des douleurs abdominales depuis une semaine, ainsi que des nausées et des vomissements. Elle sera alors référée au centre EPNET (European Porphyria Network) de Louvain géré par le Pr Cassiman.

La palpation abdominale ne révèle rien de particulier, de même que l'imagerie, si ce n'est un colon distendu avec constipation. En revanche, la biologie montre une hyponatrémie non expliquée avec une hypo-osmolalité plasmatique, ainsi qu'une hypernatriurie et une hyperosmolalité urinaire, ce qui indique une concentration de l'urine en même temps qu'une dilution du plasma.

En raison de la persistance des douleurs abdominales, on recherche une intoxication au plomb, qui s'avère négative, et on demande le dosage des porphyrines urinaires et sanguines. Résultat: PBG urinaire: 38,4 mg/l (0,0-2,0) et PBG-déaminase sanguine: 5,7 nmol/l RBC.s (6,8-14,3).

Le diagnostic de porphyrie hépatique aiguë (PHA) est posé. Dans ce cas-ci il s'agit de la forme la plus courante, la PAI (Porphyrie Aiguë Intermittente).

Au cours des trois années qui suivront, la patiente présentera de nombreuses crises aiguës, de plus en plus intenses et de plus en plus rapprochées (finalement toutes les deux semaines) avec des pics de PBG urinaire allant jusqu'à 800 mg/l.... (soit 400 fois la limite supérieure de la normale). Les douleurs abdominales s'accompagnent de lourdes répercussions sur le plan personnel et social telles que perte d'emploi avec les problèmes financiers qui s'ensuivent et perte de la garde des enfants. La patiente subira finalement une transplantation hépatique.

Ce cas illustre bien l'errance diagnostique souvent associée à la PHA. Et elle peut durer jusqu'à 15 ans.1

Pathophysiologie

La PHA est un groupe de maladies génétiques rares, causées par des mutations au niveau des différents gènes qui codent pour des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème.² Les déficits enzymatiques résultant des mutations ainsi que la surrégulation de l'acide delta-aminolévolunique synthase 1 (ALAS1), enzyme limitante dans la voie de la biosynthèse, provoquent une accumulation de porphyrines et d'intermédiaires neurotoxiques tels que l'acide delta-aminolévolunique (ALA) et le

porphybilinogène (PBG). Avec pour conséquences l'atteinte du système nerveux (périphérique, central et végétatif) et les manifestations cliniques aiguës et chroniques qui s'ensuivent.3 Des facteurs déclenchants tels que l'alcool, certains médicaments, le tabac, les régimes hypocaloriques, le stress, des infections et la fluctuation des taux d'hormones pendant le cycle menstruel, etc. peuvent d'autre part induire une augmentation de l'activité de l'ALAS-1.1,2

Symptômes

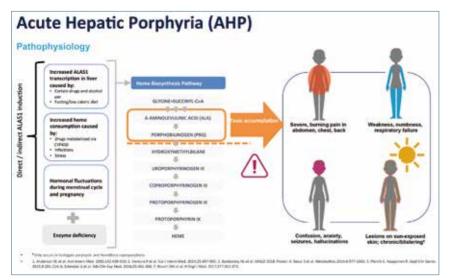
La PAI est la forme la plus courante de PHA. La maladie est caractérisée par la survenue de crises aiguës de douleurs abdominales intenses et diffuses qui durent de 3 à 7 jours et nécessitent parfois une hospitalisation.4

Elles sont accompagnées d'un ou plusieurs des symptômes suivants: faiblesse ou douleurs dans les membres inférieurs, polyneuropathie périphérique, anxiété, dépression, confusion, nausées et vomissements et tachycardie.^{5,6} La plupart des patients présentent uniquement des attaques sporadiques mais 8% des patients ont des attaques récurrentes.7

C'est la nature non spécifique et polymorphe des symptômes qui explique l'errance diagnostique telle que décrite dans le cas clinique.1

Evolution de la maladie

En dehors des crises aiguës, 65% des patients présentent des symptômes



chroniques invalidants tels que fatique, anxiété, nausées et douleurs chroniques nécessitant souvent le recours à des antalgiques puissants.1

Ils sont également susceptibles de développer des complications à long terme:

- carcinome hépatocellulaire (incidence annuelle de 0,35%, soit 108 fois plus élevée que dans la population de référence),
- atteinte rénale chronique (30-60% des patients),
- hypertension chronique,
- polyneuropathie axonale motrice douloureuse pouvant aboutir à une quadriplégie permanente.

Un diagnostic à ne pas manquer

Il est donc vital de ne pas manguer le diagnostic face à un tableau évocateur, en particulier chez un patient de sexe féminin (ratio F/H de 5 à 1):

- prise récente ou augmentation de la consommation d'alcool ou de médicaments (ex. hormonothérapie, contraceptifs - pour la liste complète, consulter www.porphyrie. net/medicaments/) susceptibles de déclencher les crises,
- douleur abdominale sans inflammation, lactate ou sensibilité,
- hyponatrémie,
- parésie, polyneuropathie,

- vomissements/nausées, tachycardie, hypertension,
- altérations psychologiques,
- urines rouge/bordeaux.

Le diagnostic initial repose sur le dosage urinaire ponctuel d'ALA et de PBG, idéalement pendant ou peu après une suspicion de crise, à compléter par le dosage des porphyrines plasmatiques ou fécales, et la réalisation d'un test génétique.

Quels tests diagnostiques... et où les réaliser?

<u>Dosage urinaire ponctuel</u>, de préférence pendant ou peu après la crise:5,8,9

PBG (screening/dosage quantitatif) delta-ALA

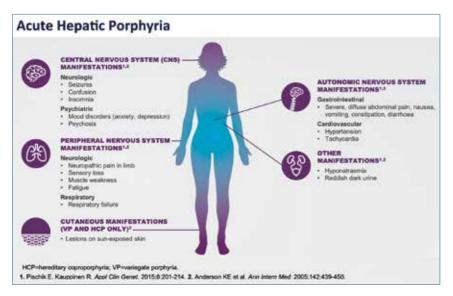
porphyrines (screening/porphyrines fractionnées)

<u>Test génétique</u> pour compléter le diagnostic

Importance des centres agréés

Il est important que les dosages urinaires d'ALA et de PBG ainsi que le dosage des porphyrines soient effectués par des laboratoires accrédités. EPNET (European Porphyria Network) est un réseau européen d'experts travaillant ensemble pour améliorer la prise en charge des patients atteints de porphyrie (https:// porphyria.eu).

Il existe en Belgique 2 laboratoires EPNET accrédités, liés aux centres de référence EPNET: Metabolic center UZ Leuven: David Cassiman, Wouter Meersseman, Pieter Vermeersch (lab) 016 34 46 49, mz@uzleuven.be ULB Erasme/LHUB-ULB: Axelle Gilles, Frédéric Cotton 02 555 36 60, SecMed.Hemato@ erasme.ulb.ac.be 02 435 20 21, frederic.cotton@ lhub-ulb.be



Prise en Charge¹⁰

La première intervention médicale repose sur l'élimination des éléments déclenchants tels que l'alcool, certains médicaments, le tabac, le jeûne et les infections.

Outre ces mesures préventives, le traitement comprend traditionnellement:

- une charge en glucose, dans le but d'inhiber la biosynthèse de l'hème,
- l'administration d'hémine en IV du-

rant les crises aiguës,

- des analgésiques, souvent des opiacés, entraînant un risque de dépendance
- des médicaments pour la prise en charge des nausées, des crises hypertensives, de la neuropathie, des crises d'épilepsie, des changements métaboliques, de l'anxiété et de la dépression.
- éventuellement une thérapie hormonale (agonistes de la GnRH) chez

la femme

En raison du risque de complications qui y est associé, la transplantation hépatique doit être réservée aux patients sévèrement atteints qui ne répondent pas au traitement par hémine

Récemment, la FDA¹¹ et l'EMA¹² ont approuvé le givosiran, un acide ribonucléigue interférent ARNi, pour le traitement de la PHA.

Le givosiran: l'interférence par l'ARN

Le givosiran est un nouveau traitement indiqué dans la PHA chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus. Son mécanisme d'action repose sur le principe de l'interférence par l'ARN, qui en ciblant le gène ALAS-1, va permettre une réduction des taux d'ALA et de PBG, les métabolites neurotoxiques responsables des crises de porphyrie et des manifestations chroniques de la maladie.

Le Pr Cassiman a présenté à la BWGE les données de l'analyse intermédiaire à 18 mois de l'efficacité et de la sécurité du givosiran, réalisée dans le cadre d'une extension en mode ouvert de l'étude ENVISION, étude qui a valu au givosiran son enregistrement par l'EMA et la FDA.

Ces résultats à 18 mois ont été présentés en décembre 2020 dans le cadre du congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH).

Promesse tenue

Comme l'a souligné le Pr Cassiman, les données de ce suivi à long terme confirment les résultats à 6 mois et le fait que la poursuite du traitement par le givosiran permet de consolider des réductions durables des niveaux d'ALA et de PBG jusqu'au 18e mois.

Les patients atteints de PHA ont en effet obtenu une normalisation ou

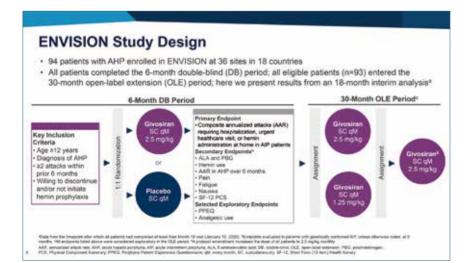
une quasi-normalisation des taux d'ALA et de PBG grâce au traitement par le givosiran. 13

Cet effet du givosiran s'est traduit

- une quasi suppression des crises de porphyrie aiguë lors des 6 premiers mois de traitement par le givosiran,
- une réduction additionnelle des crises sous givosiran durant la période d'extension vu qu'aucune crise n'est à déplorer dans le groupe givosiran entre le 6ème et le 18ème mois.
- une chute de 85% du taux annualisé de crises au terme des 12 mois de traitement par le givosiran chez les patients initialement traités par le placebo,
- des réductions durables du recours au traitement par hémine sous traitement par le givosiran, avec 0 jours de traitement pendant toute la période sous givosiran contre 15 jours dans le groupe placebo durant la période en double aveugle de l'étude ENVISION.

Amélioration de la qualité de vie à long terme

Le suivi a aussi montré la poursuite de l'amélioration de la qualité de vie (QdV) avec un impact positif sur l'absentéisme lié à la pathologie.



Confirmation du profil de sécurité

Sur une durée moyenne de 18,9 mois de traitement pour le groupe givosiran, et 13,0 mois pour les patients du cross-over placebo, avec une exposition maximale de 25,1 mois, la majorité des effets indésirables sont restés légers ou modérés, consistant principalement en réactions au site d'injection, nausées et fatique, avec un seul cas d'hypersensibilité avec arrêt du traitement durant la période de 12 à 18 mois.

Une légère diminution de la fonction rénale a été observée chez certains patients ainsi qu'une augmentation transitoire des enzymes hépatiques qui régresse après 5 à 6 mois.

Conclusion du Pr Cassiman

Ceci a permis au Pr Cassiman de conclure que l'on observe avec le givorisan «une réponse durable, une efficacité clinique et une sécurité acceptable pour les patients inclus dans l'extension en mode ouvert, et ce pendant une période allant jusqu'à 18 mois de traitement».

> Dr Eric Mertens d'après la présentation du Pr David Cassiman (UZ Leuven)

Alnylam Satellite Symposium -Thursday 4 March 2021 - Belgian Week of GastroEnterology

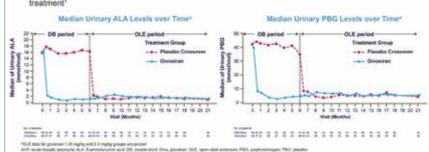
Vidéo du symposium: semper.lu/2107-alnylam



Symposium et compte rendu avec le support de Alnylam

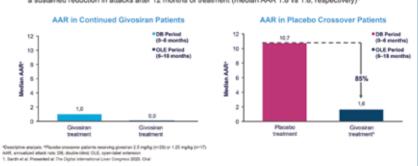
Sustained Lowering of ALA and PBG Levels with Long-**Term Dosing** . During the OLE, givosiran treatment led to sustained reductions in ALA and PBG levels through Month 18

- Patients with AHP achieved near normalization or normalization of ALA and PBG levels with givosiran treatment'



Long-Term Givosiran Dosing Led to Sustained Reduction of Attacks

- Continued givosiran treatment led to sustained reduction in attacks during the OLE period
 - Following initial 6 months of givosiran treatment in the OLE, placebo crossover patients continued to have a sustained reduction in attacks after 12 months of treatment (median AAR 1.8 vs 1.6, respectively)¹



Références:

- 1. Gouya L et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. Hepatology 2020;71(5):1546-1558.
- 2. Bonkovsky HL et al. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). Molecular Genetics and Metabolism 2019;128 (3):213-218.
- 3. Balwani M et al. ENVISION Investigators. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020;382(24):2289-2301
- 4. Simon A et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. Patient 2018;11(5): 527-537.
- 5. Anderson KE et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med. 2005;142(6):439-450.
- 6. Bissell DM et al. Porphyria. N Engl J Med. 2017;377(9):862-872.
- 7. Schmitt C et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. Journal of Internal Medicine 2018;284:78-91
- 8. Balwani M et al. Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. Hepatology 2017 66(4):1314-1322.
- 9. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Appl Clin Genet. 2015;8:201-214.
- 10. Wang B et al. Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. Hepatol Commun. 2019;3(2):193-206.
- 11. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-givosiran-acute-hepatic-porphyria
- 12. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/givlaari
- 13. Kuter D et al. Eighteen-Month Interim Analysis of EfficacyandSafety of Givosiran, an RNAi Therapeutic for Acute Hepatic Porphyria, in the ENVISION Open Label Extension. American Society of Hematology 2020

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. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Givlaari 189 mg/mL, solution injectable. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque mL de solution contient du givosiran sodique équivalant à 189 mg de givosiran. Chaque flacon contient 189 mg de givosiran. Excipients à effet notoire Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable. Solution limpide, incolore à jaune (pH d'environ 7.0; osmolalité: 275 – 295 mOsm/kg). Indications thérapeutiques Givlaari est indiqué dans le traitement de la porphyrie hépatique aiquë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. Posologie et mode d'administration Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de la porphyrie. Posologie La dose recommandée de Givlaari est de 2,5 mg/kg une fois par mois, administrée par injection sous-cutanée. La posologie est calculée d'après le poids corporel réel du patient. La dose (en mg) et le volume (en mL) administrés au patient doivent être calculés comme suit : Poids corporel du patient (kg) × dose (2,5 mg/kg) = quantité totale (mg) du médicament à administrer. Quantité totale (mg) divisée par la concentration du flacon (189 mg/ mL) = volume total du médicament (mL) à injecter. Oubli de dose En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être administré dès que possible. L'administration doit être reprise à intervalles mensuels après l'administration de la dose oubliée. Modification de la dose en cas d'effets indésirables Chez les patients présentant des élévations des transaminases cliniquement significatives, chez lesquels une amélioration des taux de transaminases a été observée suite à l'interruption de l'administration, le traitement pourra être repris à la dose de 1,25 mg/kg une fois par mois (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). Populations particulières Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de > 65 ans (voir rubrique 5.2 du RCP). Insuffisants hépatiques Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤1× la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] >1 × LSN, ou bilirubine >1 × LSN à 1,5 × LSN). Givlaari n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.4 du RCP). Insuffisants rénaux Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 15 à < 90 mL/min/1,73 m²). Givlaari n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou sous dialyse (voir rubrique 4.4 du RCP). Population pédiatrique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans (voir rubrique 5.2 du RCP). La sécurité et l'efficacité de Givlaari chez les enfants âgés de < 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Voie sous-cutanée uniquement. Ce médicament est fourni sous forme de solution prête à l'emploi dans un flacon à usage unique. Le volume requis de Givlaari doit être calculé d'après la dose recommandée en fonction du poids. Le volume maximal acceptable pour une injection unique est de 1,5 mL. Si la dose est supérieure à 1 mL, plusieurs flacons seront nécessaires. Les doses nécessitant plus de 1,5 mL doivent être administrées par injections multiples (dose mensuelle totale répartie à volume égal entre les serinques, chaque injection contenant à peu près le même volume) afin de minimiser la gêne potentielle au niveau du site d'injection due au volume d'injection. Ce médicament doit être injecté par voie souscutanée dans l'abdomen ; les autres sites d'injection possibles sont la cuisse ou le haut du bras. Pour les injections ou les doses suivantes, il est recommandé de changer de site d'injection. Ce médicament ne doit pas être administré dans les tissus cicatriciels ou les zones rougies, enflammées ou enflées. Contre-indications Hypersensibilité sévère (par ex., anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Patients atteints de sous-types de PHA autres que la porphyrie aique intermittente [PAI] Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées chez les patients atteints de sous-types de PHA autres que la PAI (coproporphyrie héréditaire (CH), porphyrie variegata (PV) et porphyrie par déficit en ALA déshydratase (PDA)) (voir rubrique 5.1 du RCP).). Cela doit être pris en considération lors de l'évaluation individuelle du bénéfice-risque chez ces sous-types rares Réaction anaphylactique Au cours des études cliniques, l'anaphylaxie est survenue chez un patient ayant des antécédents d'asthme allergique et d'atopie (voir rubrique 4.8 du RCP). Les signes et les symptômes de l'anaphylaxie doivent être surveillés. En cas d'anaphylaxie, l'administration de ce médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être instauré. Élévations des transaminases Des élévations des transaminases ont été observées chez des patients traités par givosiran. Des élévations des transaminases sont principalement survenues entre 3 et 5 mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8 du RCP). Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration du traitement. Ces tests doivent être répétés tous les mois au cours des 6 premiers mois de traitement et selon les indications cliniques par la suite. L'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé pour les élévations des transaminases cliniquement significatives. En cas d'amélioration ultérieure des taux de transaminases, une reprise à une dose de 1,25 mg/kg peut être envisagée après une interruption de traitement (voir rubrique 4.2 du RCP). Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées avec la dose plus faible, en particulier chez les patients ayant déjà présenté des élévations des transaminases. Il n'existe pas de données sur l'augmentation séquentielle de la dose de 1,25 mg/kg à la dose de 2,5 mg/kg après une interruption de traitement du fait d'élévations des transaminases (voir rubrique 4.8 du RCP). Effets sur la fonction rénale Des augmentations des taux de créatinine sérique et des diminutions du DFGe ont été rapportées au cours du traitement par givosiran. Au cours de l'étude contrôlée contre placebo, l'augmentation médiane de la créatinine a été de 6,5 µmol/L (0,07 mg/dL) au mois 3 et s'est résolue ou s'est stabilisée au mois 6 avec un traitement mensuel maintenu par givosiran à 2,5 mg/kg. Une progression de l'insuffisance rénale a été observée chez certains patients atteints d'une maladie rénale pré-existante. Une surveillance attentive de la fonction rénale pendant le traitement est nécessaire dans ces cas-là. Excipients Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ». Effets indésirables Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par givosiran sont les réactions au site d'injection (RSI, 36 %), les nausées (32,4 %) et la fatigue (22,5 %). Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été une élévation des transaminases (0,9 %) et une réaction anaphylactique (0,9 %). Liste des effets indésirables Les effets indésirables sont présentés par fréquence selon la terminologie privilégiée MedDRA dans la classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes : Très fréquent (> 1/10), Fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) Affections du système immunitaire : Peu fréquent : Réaction anaphylactique ; Fréquent : Hypersensibilité ; Affections gastro-intestinales : Très fréquent Nausées ; Affections hépatobiliaires : Très fréquent : Élévations des transaminases ; Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent : Rash^a : Affections du rein et des voies urinaires : Très fréquent : Diminution du débit de filtration glomérulaire^b ; Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Réactions au site d'injection ; Très fréquent Fatique ; ^a Inclut prurit, eczéma, érythème, rash, rash prurigineux, urticaire. ^b Inclut créatinine sanquine augmentée, débit de filtration glomérulaire diminué, insuffisance rénale chronique (diminution du DFGe), insuffisance rénale. Description des effets indésirables sélectionnés Tests de la fonction hépatique Au cours de l'étude contrôlée contre placebo, 7 patients [14,6%] traités par givosiran et un patient [2,2%] sous placebo ont présenté une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) à plus de 3 fois supérieure à la LSN. Chez 5 patients traités par givosiran, les élévations des transaminases se sont résolues avec la posologie en cours de 2,5 mg/kg. Conformément au protocole, un patient (atteint de porphyrie variegata) présentant un taux d'ALT plus de 8 fois supérieur à la LSN a arrêté le traitement et un patient présentant un taux d'ALT plus de 5 fois supérieur à la LSN a interrompu le traitement et a repris l'administration à la dose de 1,25 mg/kg. Les élévations de l'ALT chez ces deux patients se sont résolues. Réactions au site d'injection Au cours des études cliniques contrôlées contre placebo et en ouvert, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 36 % des patients, ont généralement été de sévérité légère à modérée, la plupart transitoires et résolues sans traitement. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont inclus érythème, douleur et prurit. Des réactions au site d'injection sont survenues dans 7,8 % des injections et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Trois patients (2,7 %) ont présenté des réactions « de rappel », transitoires et uniques d'érythème à un site d'injection précédent suite à l'administration ultérieure d'une dose. Immunogénicité Au cours des études cliniques contrôlée contre placebo et en ouvert, 1 des 111 patients présentant une PHA (0,9 %) a développé des anticorps anti-médicaments (AAM) au cours du traitement par givosiran. Les titres d'AAM ont été faibles et transitoires, sans aucune preuve d'impact sur les profils d'efficacité clinique, de sécurité, pharmacocinétique ou pharmacodynamique du traitement. 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 : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm,, Tél.: (+352) 247-85592, E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : https://quichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Alnylam Netherlands B.V. Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Pays-Bas NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/20/1428/001 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 10/2020 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. DÉLIVRANCE : Sur prescription médicale







REMBOURSÉ DEPUIS LE 1ER AVRIL

CIBLE SPÉCIFIQUEMENT LE GÈNE DE L'ALAS1, À L'ORIGINE DE LA PORPHYRIE HÉPATIQUE AIGUË (PHA),

POUR QUE LA MALADIE NE RYTHME PLUS LEUR VIE

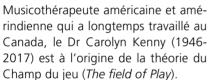


Le premier et le seul traitement de fond approuvé pour les patients atteints de Porphyrie Hépatique Aiguë (PHA).

L'apport de la musicothérapie en oncologie et en soins palliatifs

Guylaine Vaillancourt, Professeur agrégée en musicothérapie et directrice du Département de Thérapie par les arts à l'Université de Concordia à Montréal, fut l'une des oratrices d'un webinaire organisé par la Fédération Française de Musicothérapie (FFM) le 4 mai dernier. Le thème de son exposé, «Musicothérapie, cancérologie, soins palliatifs: un continuum de soins.», montre à quel point la musicothérapie a sa place dans l'accompagnement des personnes atteintes d'un cancer et des personnes en soins palliatifs.

Céline Buldgen



Cette théorie repose sur les principes intrinsèques de la musique et la dynamique de la relation thérapeutique entre le patient et le musicothérapeute.

Le Pr Vaillancourt expliqua: «Le Champ du jeu est un espace où la musique du patient et du musicothérapeute se rencontrent, dans un espace qui est partagé. En oncologie ou en soins palliatifs, c'est par l'intermédiaire d'espaces musicaux que l'on entre dans l'intimité d'une histoire humaine, que l'on accompagne la personne dans l'annonce dramatique d'un cancer, dans la guête d'espoir d'un traitement ou d'un accompagnement de fin de vie. Pour le patient, cet espace doit être sécuritaire pour diminuer l'incertitude, la peur mais aussi favoriser l'expression et la communication. Avec le soutien du musicothérapeute, la musique peut devenir une confidente, une compagne.»

Le Champ du jeu: musicothérapie et vision écologique

Les différents éléments primaires du Champ du jeu:

- Le Champ du jeu: un espace d'expérimentation, de modelage, d'imitation sous forme sonore qui s'exprime, représente et communique les émotions, les pensées, les attitudes, les valeurs, les comportements, la croissance personnelle et le changement.
- L'esthétique: un champ qui reflète l'expérience humaine, les valeurs, la beauté intérieure.
- L'espace musical: un champ sacré, contenu, sécuritaire, partage entre le thérapeute et le client.

La musique comme thérapie

La musique est au centre de l'intervention. Elle sert de medium primaire et d'agent de changement thérapeutique, exerçant une influence directe

sur le patient et sa santé. Le but principal du thérapeute est d'aider le patient à se connecter et à s'engager dans la musique. Ainsi, le thérapeute a l'expertise nécessaire pour orienter le client vers la musique ou l'expérience musicale la plus appropriée.

«Dans le domaine de la thérapie, la musique est utilisée non seulement pour ses propriétés thérapeutiques mais également pour optimiser les effets de la relation entre le thérapeute et le patient ou pour optimiser d'autres modalités d'interventions (verbales par exemple). Le but principal du thérapeute est de répondre aux besoins du patient en utilisant les medium les plus appropriés (que ce soit la musique, la relation ou tout autre moyen thérapeutique).», précisa le Pr Vaillancourt. Dans les domaines de l'oncologie et des soins palliatifs, les méthodes utilisées en musicothérapie sont adaptées aux patients selon leur condition physique et psychologique. En musicothérapie active, les patients peuvent se servir de l'improvisation instrumentale, de l'improvisation vocale et du chant,

«Les patients n'ont pas besoin de connaissances musicales/ instrumentales pour pouvoir bénéficier de la musicothérapie.»

Pr Guylaine Vaillancourt





ainsi que de la composition de chanson. En musicothérapie réceptive, ils peuvent écouter de la musique/des chansons en direct et pré-enregistrées, ou utiliser la Méthode Bonny en Musique et Imagerie Guidée (GIM).

Plusieurs niveaux d'intervention existent en musicothérapie:

• Niveau I: Musicothérapie de soutien

Répondre aux besoins dans le moment présent selon la disponibilité émotionnelle, physique et cognitive de la personne.

• Niveau II: Musicothérapie de réadaptation

Maintenir, restaurer ou acquérir des habiletés existantes ou nouvelles (sociale, émotionnelle, physique).

• Niveau III: Musicothérapie de reconstruction

Thérapie à long terme, travail personnel, de profondeur, trauma, abus (psychologique, physique, sexuel, etc), deuil complexe, etc (Wheeler, 2005). Ce niveau nécessite une formation avancée du thérapeute en musicothérapie.

Rôle du musicothérapeute dans l'équipe

Le musicothérapeute travaille en collaboration étroite avec l'équipe pluridisciplinaire.

Animation, divertissement, enseignement et thérapie? Clarifions le rôle du musicothérapeute

Trois points sont à retenir:

- La musicothérapie est un processus thérapeutique encadré par un professionnel certifié en musicothérapie, et requière le consentement du patient.
- L'accompagnement donne l'occasion pour le patient de vivre la musique sous différentes formes dans le moment

présent en respectant le rythme, les besoins et le vécu musical de la personne dans un cadre non musicothérapeutique mais qui peut être supervisé par un musicothérapeute.

• La musique peut avoir un effet thérapeutique (en l'absence de thérapeute) sans être de la musicothérapie.

Son rôle:

- Participer à la réunion d'équipe.
- Aider l'équipe à comprendre votre travail.
- Recevoir les références de patients.
- Communiquer le suivi des patients.
- Accéder aux dossiers et documenter les interventions.
- Présenter des études de cas à l'équipe.
- Accueillir des stagiaires et offrir de la

supervision clinique.

- Offrir des ateliers pour prendre soin du soignant.
- Faire de la recherche et diffuser les connaissances et pratiques en musicothérapie dans les congrès, séminaires, etc.

Pour référer les patients en musicothérapie, il existe plusieurs indications selon leurs besoins:



La musique «sédative» (contexte occidental - Wigram, 2004 in Grocke & Wigram) comme outil pour aider les patients à se détendre

Quelques paramètres:

- Tempo stable.
- Stabilité ou seulement changements graduels: volume, timbre, hauteur de son, harmonie, rythme.
- Tessiture constante.
- Modulation harmonique prévisible.
- Répétition du matériel.
- Structure et forme.
- Timbres doux.
- Peu d'accents.

Pr Vaillancourt: «Généralement, la musique doit contenir des éléments de tension, de résolution qui sont mesurés pour que le patient arrive à se détendre. C'est-à-dire qu'il faut des mouvements ascendants, descendants... pour imiter légèrement le cycle de la respiration du patient qui est faite de tension/de détente (comme c'est le cas dans la méthode Jacobson). Malgré toutes ces indications, on sait bien évidemment qu'une même musique peut avoir des effets contraires en fonction des patients. Il est donc primordial de toujours bien évaluer les besoins du patient et de connaitre les musiques qui lui sont les plus appropriées.»

- Physique: gestion de la douleur, tension physique, symptômes (nausée, effets secondaires de la médication,
- Psychologique: répondre à un état dépressif, anxiété, deuil.
- · Cognitif: réduire l'agitation, confu-
- Social: favoriser la communication, le travail avec la famille, contrer l'isolement.
- Spirituel: soutenir une recherche de
- Intérêt: apprécie la musique.
- Autre...

Concept de douleur totale et continuum de soins

La douleur totale est un concept qui veut que la douleur soit une expérience individualisée qui affecte et est affectée par les sphères physique, psychologique, émotionnelle, sociale et spirituelle (Université McGill).

La recherche en musicothérapie aide à mieux comprendre et à développer de meilleures pratiques dans la gestion de la douleur des patients. De telles recherches ont pu montrer que la musique permettait de réduire le taux de cortisol, de stimuler la production de neurotransmetteurs comme les endorphines, la sérotonine, la dopamine reliés au bien-être.

Enfin, la musique a également l'avantage d'agir sur le système limbique (et

touche donc directement aux émotions)

Le Pr Vaillancourt insista: «Les musicothérapeutes doivent être particulièrement attentifs au choix de la méthode utilisée (active, réceptive), à l'instrumentation, aux éléments musicaux prédominants (comme l'utilisation du rythme, de la mélodie...), etc. En réalisant une évaluation initiale avec son patient, le musicothérapeute pourra l'aider à orienter ses choix dans l'accompagnement musical et établir ainsi une relation de confiance. Evidemment, la sensibilité culturelle doit faire partie de la réflexion clinique du musicothérapeute. Il doit savoir ce qui fait sens ou non pour son patient et ce qui peut éveiller des traumatismes chez son patient à cause des associations préexistantes que ce dernier pourrait faire avec certaines musiques. Par ailleurs, il est important que le musicothérapeute soit attentif à ses propres biais culturels, et ne fasse pas de suppositions sur le genre de musique qui plaira ou non à ses patients selon leur appartenance culturelle. L'évaluation initiale et le suivi des patients permettent d'apporter ces informations au musicothérapeute.»

Modèles de soins continus

Les soins continus font partie du suivi du patient dans les différentes étapes de son parcours dès son admission dans les centres de cancérologie et de

réseaux de la santé.

Différents modèles de soins continus:

- Clinique externe: groupe de détente pour les patients, les familles et le personnel.
- Unité d'oncologie ou soins palliatifs: séances individuelles dans les chambres ou groupe dans la salle commune.
- Soins à domicile.
- Groupe pour les soignants.

«Dans toutes ces situations, il est recommandé de proposer de la musique en direct pour optimiser l'expérience musicale du patient et développer la relation thérapeutique. Le musicothérapeute peut en effet facilement adapter le jeu musical par rapport à ce qu'il peut observer chez le patient au niveau de la tension, de la détente ou des émotions qui sont véhiculées.», précisa le Pr Vaillancourt.

Focus sur quelques-unes des qualités intrinsèques de la musique

- Domaine du non-verbal.
- Miroir sonore (reflet).
- Structurante (rythme, harmonie, mélodie, etc).
- Englobante (permet de s'y réfugier et de s'y déposer sans avoir à engager des processus coanitifs).
- Créative et expressive (unique à chaque individu).



Alors que la campagne de vaccination contre le Coronavirus se poursuit à son rythme de croisière, une décision de justice européenne est venue nourrir le débat entourant une potentielle vaccination obligatoire. L'affaire concerne la République tchèque et les obligations de vaccination contre des maladies connues telles que la rougeole ou le tétanos. Plusieurs médias n'ont cependant pas hésité à annoncer que la justice autorisait la vaccination obligatoire, y compris contre le Coronavirus, si l'État souhaitait s'aventurer sur cette voie. L'occasion d'étudier dans quelle mesure les enseignements de l'arrêt peuvent être transposés à la gestion actuelle de la pandémie.

> Romain Mertens, juriste diplômé de l'ULB et de l'Université d'Essex Chercheur (UNamur) en droit constitutionnel et en droits fondamentaux

Á l'origine de l'affaire, on trouve plusieurs familles tchèques ayant décidé de ne pas vacciner leurs enfants. Or, la République tchèque impose aux parents de faire vacciner leur progéniture contre neuf maladies «connues». Ce modèle est minoritaire en Europe. Ainsi, le Grand-duché de Luxembourg recommande fortement aux parents de faire vacciner leurs enfants, mais n'impose aucune obligation légale. En conséquence, aucune sanction n'est

encourue pour les parents luxembourgeois qui opteraient pour l'absence de vaccination.

Á l'inverse, la loi tchèque prévoit que les parents qui refusent la vaccination peuvent se voir infliger une amende. Dans l'affaire commentée, certains parents avaient reçu une amende, tandis que d'autres s'étaient vu opposer un refus d'admission de leurs enfants dans une école maternelle.

Après une succession de recours juridiques infructueux devant la justice tchèque, ils se sont tournés vers la Cour européenne des droits de l'homme.

Devant la Cour, les requérants affirmaient que leur droit à la vie privée et familiale avait été violé par l'État tchèque et demandaient donc la condamnation de ce dernier. Le 8 avril 2021, la Cour a rendu son jugement

La Cour européenne des droits de l'homme, késako?

L'arrêt a été prononcé par la Cour européenne des droits de l'homme, une juridiction internationale qui, malgré son nom, n'a rien à voir avec l'Union européenne. En effet, la Cour européenne des droits de l'homme est chargée de contrôler le respect de la Convention européenne des droits de l'homme. Il s'agit d'un traité, signé par quarante-sept États européens, qui garantit les droits fondamentaux en Europe. Tous les États membres de l'Union européenne en sont signataire, mais on trouve également des pays tels que la Russie, la Turquie, le Royaume-Uni, la Suisse, ou encore la Géorgie.

Au total, environ huit-cents millions de personnes sont protégées par la Convention. Tout individu peut s'adresser directement à la Cour s'il estime qu'un de ses droits fondamentaux a été violé par un État partie à la Conven-



tion. Pour ce faire, il est toutefois requis d'avoir épuisé les recours juridictionnels internes. Ainsi, il n'est pas possible d'intenter un recours après avoir perdu en première instance, puisqu'il est encore possible d'aller en appel, voire en cassation.

La Cour européenne des droits de l'homme n'est donc pas une institution de l'Union européenne. Pour rappel, l'Union européenne compte vingt-sept États (depuis le départ du Royaume-Uni) et son instance juridictionnelle est la Cour de justice. Rares sont les circonstances dans lesquelles un citoyen peut directement saisir la Cour.

dans un contexte marqué par les débats entourant la vaccination contre le Coronavirus et l'instauration du «pass sanitaire».

Protection de la santé publique contre le droit à la vie privée

C'est donc à la Grande Chambre de la Cour européenne des droits de l'homme qu'est revenue la délicate tâche de trancher l'affaire. En l'espèce, deux principes s'opposent. D'une part, il revient aux États d'adopter des mesures afin de protéger la santé publique de leurs citoyens. Il s'agit, en quelque sorte, de la défense de l'intérêt général.

Ainsi, c'est notamment au prisme de ce principe que le Conseil d'État luxembourgeois a examiné les différentes mesures mises en place par le Luxembourg dans le cadre de la lutte contre la pandémie de Coronavirus.

D'autre part, le droit à la vie privée et familiale protège l'autonomie de tout un chacun et le droit de prendre des décisions concernant sa vie et son épanouissement personnel, y compris dans le domaine de la santé.

Au fil des 75 pages de son raisonnement, la Cour a examiné la légalité, la légitimité et, surtout, la proportionnalité de l'obligation de vaccination. Pour commencer, elle observe que la vaccination obligatoire est, dans le chef de certaines personnes, un acte médical non désiré, ce qui constitue une ingérence dans leur droit à la vie privée.

Ensuite, il ne fait aucun doute que la loi tchèque poursuit un but légitime, à savoir la protection de la santé. Elle bénéficie en particulier aux personnes vulnérables et à celles qui, pour des raisons médicales, ne peuvent être vaccinées. On peut donc considérer que la vaccination des enfants répond

à un besoin social impérieux. Elle repose, en outre, sur de «solides raisons de santé publique».

Vu l'absence de consensus en Europe, la marge d'appréciation des États est large. La Cour souligne par ailleurs que l'obligation vaccinale ne va pas jusqu'à permettre d'administrer par la force un vaccin à une personne qui le refuserait. Elle note également que le régime tchèque prévoit certaines dispenses, que les amendes infligées ne sont pas excessives et que l'interdiction de fréquentation de l'école est limitée à la maternelle.

En se basant principalement sur ces éléments, la Cour estime que les États peuvent, s'ils le souhaitent, mettre en place une vaccination obligatoire. Cependant, cela n'est nullement un impératif.

Une décision transposable à la pandémie de Coronavirus?

Sur la base de cet arrêt, plusieurs médias et commentateurs ont affirmé que les États européens pouvaient décréter que la vaccination contre le Coronavirus serait obligatoire. Rien

«Le droit à la vie privée et familiale protège l'autonomie de tout un chacun et le droit de prendre des décisions concernant sa vie et son épanouissement personnel, y compris dans le domaine de la santé.»

«Il revient aux États d'adopter des mesures afin de protéger la santé publique de leurs citovens.»

n'est moins sûr. En effet, la Cour précise bien que son raisonnement est valable uniquement concernant «des maladies qui sont bien connues de la médecine». Tel n'est pas le cas pour le Coronavirus, dont les variants se multiplient comme des petits pains et dont l'étude des vaccins manque encore de recul sur le long terme.

Cependant, ce n'est pas une potentielle vaccination obligatoire contre le Coronavirus qui fait aujourd'hui débat, mais l'application du «pass sanitaire» ou «passeport vaccinal». On considère parfois que le second est limité à la preuve de la vaccination, tandis que le premier vise toute preuve d'absence de contagiosité (test négatif, vaccin ou encore rémission).

En effet, les autorités ne semblent pas prêtes à imposer directement la vaccination à leurs citoyens. Toutefois,

en conditionnant l'accès à une série de lieux de culture ou de loisirs à la preuve d'une vaccination ou d'un test de dépistage négatif, certains considèrent que l'État rend de facto la vaccination obligatoire. Cela est d'autant plus vrai si la vaccination est gratuite, tandis que les tests sont payants.

Pour que l'application du certificat sanitaire soit envisageable juridiquement, il faut à tout le moins la limiter dans le temps, à savoir la durée nécessaire pour la gestion de la crise. Par ailleurs, il faut qu'elle soit proportionnée en termes de restrictions de droits qu'elle engendre. Plus le certificat s'applique à des événements de la vie courante, comme une sortie au café ou au restaurant, plus il diminue les droits des personnes.

Un des autres problèmes posés par le pass sanitaire est sa mise en place alors que l'ensemble de la population n'a pas encore eu la possibilité de se faire vacciner. Et même en faisant attention à tous ces éléments, il n'est pas impossible qu'un juge questionne sa légalité.

Certains ont également suggéré que l'obligation vaccinale soit limitée à certaines personnes, dont le personnel médical. A ce sujet, la politique du domaine thermal de Mondorf a suscité beaucoup de réactions. Il y est en effet obligatoire pour le personnel de faire l'objet d'un test de dépistage très régulièrement s'il n'est pas vacciné. Même si le coût financier est assumé par l'établissement, la procédure demeure lourde et constitue a minima une incitation très forte à se faire vacciner.

Par ailleurs, la situation géographique du Grand-duché le rend particulièrement sensible aux décisions d'autres pays européens. Ainsi, plusieurs d'entre eux édictent des conditions d'entrée qui contribuent à inciter les personnes à se faire vacciner. Par exemple, la France exige, de la part des personnes non vaccinées, la présentation d'un test de dépistage de moins de septante-deux heures. Il en va actuellement de même pour les retours d'un séjour à l'étranger. Toutes ces mesures contribuent donc à alourdir les procédures pour les personnes non vaccinées.

En définitive, il semble possible de conclure qu'une vaccination obligatoire contre le Coronavirus serait aujourd'hui juridiquement disproportionnée, vu la nouveauté du virus et des vaccins. Il n'est cependant pas possible d'affirmer la même chose pour le certificat sanitaire.

La question appelle une réponse nuancée et dépend également de l'équilibre entre liberté individuelle et défense des intérêts collectifs. Pour atteindre l'équilibre, un débat démocratique est indispensable, comme l'a d'ailleurs relevé la Cour européenne des droits de l'homme.

La vaccination in tempora non suspecto

Le Grand-duché de Luxembourg n'impose aucune vaccination. Historiquement, le vaccin contre la variole était obligatoire, mais le principe de liberté individuelle prévaut aujourd'hui. Cela signifie que les écoles et les crèches ne peuvent pas refuser un enfant parce que celui-ci serait non vacciné. De surcroit, si l'employeur a la possibilité de mettre en place des campagnes de vaccination pour son personnel, rien ne lui permet de contraindre les travailleurs à y prendre part. Malgré cette absence d'interdiction, la couverture vaccinale est relativement élevée. En effet, un rapport de 2018 indique qu'environ 90% des bébés reçoivent les vaccins conseillés par les recommandations gouvernementales.

La situation est quelque peu différente dans d'autres pays. Par exemple, en Belgique, la vaccination contre la polio est obligatoire pour tout le monde. Si les parents ne font pas vacciner leurs enfants, le dossier peut être transmis au parquet. Dans de rares cas, une amende est infligée. Par ailleurs, d'autres vaccins sont indispensables pour pouvoir fréquenter une crèche, par exemple. L'absence de vaccination peut également mener au refus d'embauche pour certains postes. Ainsi, la vaccination contre l'hépatite B est requise pour les professionnels de la santé, ainsi que pour la tuberculose pour une partie d'entre eux.

▼ 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	Prix ex-usine TVA excl.
Solution pour pulvérisation nasale, 3x28 mg	540,00€

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 PHARMACEUTIQUE: Solution pour pulvérisation nasale. Solution aqueuse transparente, incolore. Indications thérapeutiques: Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'avant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. Sprayato, coadministré avec un antidépresseur oral, est indiqué chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique. Voir RCP pour une description des populations étudiées. Posologie et mode d'administration: La décision de prescrire Spravato doit être prise par un psychiatre. Spravato est destiné à être auto-administré 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 post-administration. L'administration et l'observation post-administration de Spravato doivent avoir lieu dans un cadre clinique approprié. Évaluation avant traitement: Avant l'administration de Sprayato 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 Sprayato doivent être pris en compte. Sprayato ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque graye. 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 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: Episode dépressif caractérisé résistant; Les recommandations posologiques pour Sprayato dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant 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 dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant. Phase d'induction : Phase d'entretien : Semaines 1 à 4; Semaines 5 à 8 : 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 Sprayato chez les adultes \geq 65 ans dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant : 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 réqulièrement réexaminée. Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois. Traitement aigu à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé : La posologie recommandée de Spravato pour les patients adultes (< 65 ans) est de 84 mg deux fois par semaine pendant 4 semaines. La dose peut être réduite à 56 mg en fonction de la tolérance. Après 4 semaines de traitement par Spravato, le traitement antidépresseur (AD) oral doit être poursuivi, sur la base de l'évaluation clinique. Chez ces patients, le traitement par Spravato doit faire partie d'une prise en charge clinique globale. 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 yomissements après l'administration de Soravato. il doit être conseillé aux patients de ne pas manoer pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration. Corticoïdes par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale : Il doit être conseillé aux patients avant 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): Au cours des 4 premières semaines de traitement, les patients ayant manqué une ou plusieurs séance(s) de traitement doivent poursuivre le schéma posologique en cours. Durant la phase d'entretien, pour les patients présentant un épisode dépressif caractérisé résistant, si les patients manquent une ou plusieurs séance(s) de traitement et si les symptômes dépressifs se sont aggravés sur la base de l'évaluation clinique, il convient d'envisager un retour au schéma posologique précédent (voir tableaux 1 et 2). <u>Populations particulières</u>: Patients âgés (65 ans et plus) Chez les patients âgés la dose initiale de Spravato dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant est de 28 mg d'eskétamine (lour 1, dose initiale, voir Tableau 2 ci-dessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Spravato n'a pas été étudié chez les patients âgés en tant que traitement aigu à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé. Insuffisance hépatique. 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. Patients d'origine japonaise : L'efficacité de Spravato chez les patients japonais a été étudiée, mais n'a pas été démontrée. Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Sprayato chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Sprayato 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, - Evénement 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 traités par Spravato étaient une sensation vertigineuse (31 %), une dissociation (27 %), des nausées (27 %), des céphalées (23 %), une somnolence (18 %), une dysgueusie (18 %), des vertiges (16 %), une hypoesthésie (11 %), des vomissements (11 %) et une élévation de la pression artérielle (10 %). Liste des effets indésirables. Liste des effets indésirables: Les effets indésirables rapportés avec l'eskétamine sont listés dans le tableau 3. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) : fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) : peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) : res receive (< 1/10000) : très rare (< 1/10000) : fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 3: Liste des effets indésirables: Classe de systèmes d'organes: Effet indésirable : Fréquence; Affections psychiatriques: Très fréquent: dissociation. Fréquent: anxiété, humeur euphorique, état confusionnel, déréalisation, irritabilité, hallucinations y compris hallucinations visuelles, agitation, illusion, crise de panique, altération de la perception du temps. Peu fréquent: retard psychomoteur, détresse émotionnelle, dysphorie. Affections du système nerveux: Très fréquent: sensation vertigineuse, céphalées, somnolence, dysqueusie, hypoesthésie. Fréquent: paresthésie, sédation, tremblements, altération mentale, létharqie, dysarthrie, troubles de l'attention. Peu fréquent: nystagmus, hyperactivité psychomotrice. Affections oculaires: <u>Fréquent</u>: vision trouble. Affections de l'oreille et du labyrinthe: <u>Très fréquent</u>: acouphène, hyperacousie. Affections cardiaques: <u>Fréquent</u>: tachycardie. Affections vasculaires: <u>Fréquent</u>: hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: <u>Fréquent</u>: inconfort nasal, irritation de la gorge, douleur oropharyngée, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal. Affections gastro-intestinales: <u>Très fréquent</u>: nausées, vomissements, Fréquent: hypoesthésie buccale, bouche sèche, Peu fréquent se soulce se s urinaires: Fréquent: pollakiurie, dysurie, uroence mictionnelle. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: sensation d'état anormal, sensation d'état anormal, sensation d'état anormal. corporelle. Peu fréquent: trouble de la marche. Investigations: <u>Très fréquent</u>: élévation de la pression artérielle. <u>Description d'effets indésirables sélectionnés</u>: Dissociation: La dissociation (27 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'eskétamine, D'autres termes associés incluent une déréalisation (2,2 %), une dépersonnalisation (2,2 %), des illusions (1,3 %) et une distorsion temporelle (1,2 %). Ces effets indésirables ont été rapportés comme étant transitoires auto-limitants 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 (9.3 %) et somnolence (18.2 %) 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 dans l'épisode dépressif caractérisé résistant, 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 Sprayato et des antidépresseurs oraux. La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de 2 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (≥ 65 ans) et de la PAD (augmentation de \geq 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (\geq 65 ans) chez les patients recevant de l'eskétamine et un antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS (\geq 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 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.notifieruneffetindesirable.be, e-maii: 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 / E-mail : crov@chru-nancv,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 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Janssen-Cilag International NV , Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/19/1410/001 (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). EU/1/19/1410/005 (boîte contenant 24 dispositifs pour pulvérisation nasale). MODE DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE: 04/05/2021. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Ces informations sont destinées aux professionnels de la santé en vue de fournir des informations sur Spravato. Ces informations peuvent vous être envoyées par Janssen.

 $T\'{e}l\'{e}phone: 0800 \ 93 \ 377 \ (Belgique) - 800 \ 29 \ 506 \ (Luxembourg) \bullet E-mail: janssen@jacb.jnj.com \bullet Internet: www.janssen.com/belgium \ All the phone of the phon$







"Auf Professor Billroth's Klinik wurde heute eine Frau behufs einer an ihr vorzunehmenden Operation narkotisirt. Einige Minuten, nachdem die Narkose begonnen, hörte die zu Operirende auf, zu athmen und zu pulsiren. Alle der Wissenschaft zu Gebote stehenden Wiederbelebungsversuche (künstlich beigebrachtes Athmen, Anwendung des elektrogalvanischen Stromes) blieben trotz der energischsten Anstrengungen Billroth's und seiner Assistenten fruchtlos" (Luxemburger Wort, 4 mars 1870) - un arrêt cardiaque mortel pendant l'induction d'une anesthésie générale: une réanimation qui ne porta pas de fruits, malgré - et c'est ce détail qui nous intéresse particulièrmenet - la respiration artificielle et le choc électrique.

Dr Henri Kugener

La notion de «Wiederbelebung» utilisée par les Allemands depuis les années 1870, représente en elle seule quelque chose d'inouï: l'idée du retour de la vie après une mort si brève fût-elle.

En France le terme de «réanimation» comme notion médicale n'apparut que bien plus tard, en 1909, dans l'entête du mémoire de médaille d'or du chirurgien et gynécologue Pierre MOCQUOT (1879-1963): «La réanimation du coeur, dans: Rev. Chir. 1909. vol. 39: 696-719».

Le terme ne se retrouvera en France qu'en 1953, quand Jean HAMBUR-GER (1909-1992) parlera des moyens permettant d'assurer le retour à l'ho-

méostasie (c'est-à-dire à l'équilibre, de l'eau et des électrolytes notamment, dans l'organisme), dans le cadre de travaux qui déboucheront un an plus tard sur la mise au point du premier rein artificiel.

Techniques de réanimation

Respiration artificielle, courants galvaniques. Un procédé tout à fait différent fut utilisé par les étudiants quand ils essayèrent de réanimer le professeur Johann Friedrich DIEFFEN-BACH (1792-1847) mort en plein cours: "zwei Lanzetten dringen in seine Adern, und es fließt das Blut nicht mehr! Jetzt stürzt alles von den Sitzen herbei (..). In einem Augenblick liegt er entblößt in den Armen seiner

Schüler und alles drängt sich um ihn. Glühender Siegellack wird auf seine Brust geträufelt, sie reiben, sie bürsten in krampfhafter Verzweiflung den geliebten Lehrer. Blutig werden seine Glieder, kaltes Wasser wird auf die Herzgrube gespritzt, mit einer Feder den Kehlkopf gereizt, Äther wird vorgehalten, Äther auf die Brust gegossen [...]. Im Nu haben seine Schüler Wasser und eine Wanne herbeigetragen, der teure Leib wird schnell hineingesenkt, man bürstet, man reibt ihn aufs neue; kein Lebenszeichen mehr" (Michael Sachs, Historisches Chirurgenlexikon Bd.3 Kadenverlag 2002 p.93).

L'emploi de la cire à cacheter incandescente réapparait en 1872: "Bei Wiederbelebung Scheintodter oder solcher, welche in irrespirabeln Gasen oder im Wasser verunglückt sind, pflegt man das Aufträufeln abbrennenden Siegellacks auf die Brust in Anwendung zu bringen. Doch sind

«En France le terme de «réanimation» comme notion médicale n'apparut qu'en 1909, dans l'entête du mémoire de médaille d'or du chirurgien et gynécologue Pierre Mocquot.» bis jetzt davon sehr wenige günstige Resultate beobachtet worden. Um so interessanter ist. dem «Hann. Kur.» zufolge, ein kürzlich vorgekommener Fall von Apoplexie der Lungen, in welchem, nachdem die Application dieses Mittels auf die Brust ohne allen Erfolg geblieben, Herr Professor Langenbeck in Hannovre, als Ausgangspunct der Einwirkung dieses Mittels die Haut beider Fußsohlen wählte. Nach Verlauf von wenigen Minuten stieß der Sterbende einen dumpfen Ton aus und kam unter Zuckungen wieder zum Bewußtsein" (Luxemburger Wort, 19 août 1872).

On parle de Maximilien Adolphe LANGENBECK (1818-1877), habitant à Hannovre de 1851 à sa mort, fils de l'anatomiste et chirurgien Conrad Johann Martin LANGENBECK (1776-1851), [à ne pas confondre avec son cousin, le fameux Bernhard Conrad Rudolf LANGENBECK (1810-1887) qui dirigea à cette époque la Ile clinique chirurgicale à Berlin (de 1848 à 1882)]...

Mort par novade

Vers 1858 le médecin Henry R. SYL-VESTER (1829-1908) de Londres inventa la respiration artificielle: "Erste Hülfe für Ertrunkene. Ein englischer Arzt Dr. Sylvester gibt folgendes Verfahren an: Man legt den Ertränkten auf den Rücken, die Schultern etwas

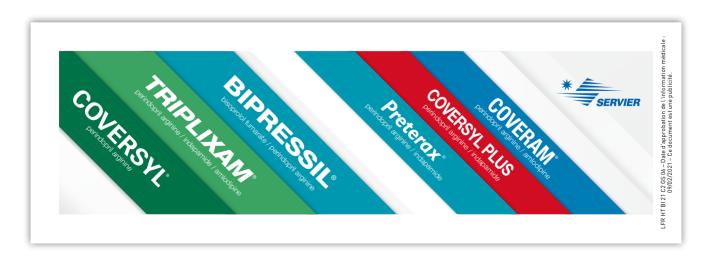
höher, durch ein zusammengelegtes Kleidungsstück unterstützt: man reinigt den Mund und die Nasenlöcher und bringt die Zunge in den Mund zurück indem man entweder blos den Unterkiefer hebt, oder ihn noch mittelst eines um den Kopf geschlungenen Schnupftuches befestigt. Hierauf hebt man die Arme zu beiden Seiten des Kopfes und hält sie so erhoben durch zwei Sekunden. Dann senkt man sie, beugt sie und drückt sie gegen die Seitenwände des Brustkorbes. Von diesen zweierlei Bewegungen zieht die erstere die Rippen in die Höhe, erweitert die Brusthöhle, bewerkstelligt Lufteintritt, realisirt eine Inspiration. Die zweite Bewegung entleert die eben eingezogene Luft (Expiration). Zu gleicher Zeit reibt man den Körper von den Extremitäten zum Herzen hin mit warmen Flanell: von Zeit zu Zeit schleudert man kaltes Wasser in das Antlitz des Ertränkten; zuweilen, wenn es nöthig erscheint, bläst man auch Luft ein, von Mund zu Mund, wobei man die Arme des Ertränkten ganz ausgestreckt hält" (Luxemburger Wort, 5 novembre 1865).

Mouvements des bras combinés avec le bouche à bouche - la mère dans l'article suivant malheureusement n'était pas au courant de ces pratiques modernes: "Enscheringen, 24. Juli. Vor einigen Tagen fand die Ehefrau des Taglöhners L. ihr circa 5 Jahre altes Töchterchen in der unweit ihrer

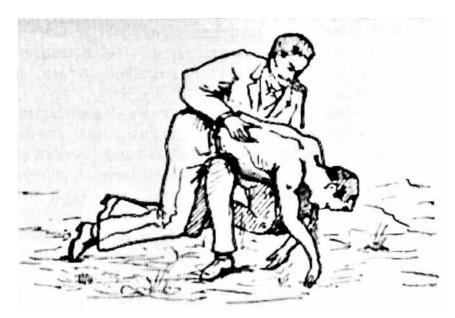
Wohnung vorbeifließenden Clerf liegen. Die erschrockene Mutter sprang ins Wasser und brachte das leblose Kind nach Hause, allwo der eben passirende Arzt Herr Buffet alle mögliche Wiederbelebungsversuche anstellte, jedoch vergebens" (Der Volksfreund, 28 juillet 1872).

En cas de novade les efforts se concentraient sur la respiration, pas un mot sur un massage cardiaque éventuel: "Die Tafeln mit Anweisung zur Wiederbelebung Ertrunkener, welche von dem Deutschen Samariter-Verein in Kiel unentgeltlich abgegeben werden, sind nunmehr am Rhein an Schiffer, welche um solche behufs Anschlägen an ihren Kähnen ersucht hatten, vertheilt worden. Die Tafeln selbst, aus starkem Blech, zeigen auf hellgrauem Grunde eine deutsche Schrift. Einigen Anweisungen sind erläuternde Zeichnungen beigefügt. Die Reihenfolge der die Behandlung betreffende Anweisung zur Wiederbelebung Ertrunkener lautet:

- 1. Schicke vor allem sofort nach dem Arzte, sowie nach Decken und trockener Kleidung.
- 2. Entferne alle Kleider bis zum Gürtel und löse letztern.
- 3. Lege den Scheintodten zuerst auf den Bauch, öffne den Mund und reinige ihn und die Nase von Schlamm, ziehe die Zunge hervor und binde sie mit einem Tuche auf dem Kinn fest.



- 4. Lege den Körper auf den Rücken, reibe Brust und Gesicht mit Tüchern trocken und siehe zu, ob die Brust athmet, d.h. sich abwechselnd hebt und senkt
- 5. Ist dies nicht der Fall, so beginne sofort mit den künstlichen Athmungs-Bewegungen und setze dieselben unverdrossen selbst viele Stunden lang fort, bis das Athmen wieder in Gang kommt oder bis ein Arzt erklärt, daß das Leben ganz erloschen sei.
- 6. Um die Athmungs-Bewegungen nachzuahmen, muß der Brustkasten abwechselnd ausgedehnt und wieder zusammengepreßt werden.
- 7. Zu diesem Zweck mache ein Polster aus Kleidungsstücken und schiebe es unter den Rücken des Ertrunkenen.
- 8. Fasse die Arme oberhalb der Ellbogen, erhebe sie bis über den Kopf, langsam eins, zwei zählend, dann senke sie wieder und presse die Oberarme, langsam drei, vier zählend, sanft aber fest gegen die vordere Fläche des Brustkastens.
- 9. Sind zwei Helfer zur Hand, so stelle sich einer an jede Seite und mache dieselbe Bewegung in gleichem Zeitmaß.
- 10. Dieses Auf- und Abbewegen der Arme wiederhole ruhig und taktmäßig fünfzehn Mal in der Minute, bis der Scheintodte wieder selbstständig zu athmen beginnt.
- 11. Dann erst suche die Körperwärme herzustellen durch Reiben der Haut des ganzen Körpers mit warmen Decken, durch Bettdecken mit warmen Kleidern, durch warme Betten, warme Flaschen und, wenn das Schlucken wieder möglich geworden, durch Trinkenlassen von warmen Flüssigkeiten (Wasser, Thee, Grog, Wein); erst nur theelöffelweise. — In dieser Anweisung zur Wiederbelebung Ertrunkener wird eine



«Tieflagerung des Kopfes» comme mesure de premier secours en cas de noyade. Illustration tirée du livre de F.v. Esmarch: Die erste Hülfe bei plötzlichen Unglücksfällen. Ein Leitfaden für Samariter-Schulen, 12. Auflage. Leipzig 1895 p.60 (Ibald 2018).

hochwichtige Vorschrift vermißt, nämlich die, daß man zuallererst für die Entfernung des Wassers aus den Luftröhren zu sorgen hat. Wie das geschehen muß, gibt das preußische Unterrichtsbuch für Lazarethgehülfen wie folgt an: "Das Wasser läßt sich aus den Luftwegen dadurch gut entfernen, daß man sich setzt und den Scheintodten mit dem Bauch nach unten guer über die Kniee legt, so daß der Brustkasten nach unten herabhängt. Wenn man nun die Stirne des Leblosen in die flache Hand nimmt und damit den Kopf sanft ein wenig zurückbeugt, so kann das eingedrungene Wasser abfließen. Leichter ist das Verfahren, wenn man den entkleideten Oberkörper auf eine aus den Kleidern etc. gebildete Rolle so auflegt, daß die Rolle unter der Magengegend liegt und das Gesicht des Scheintodten nach unten gerichtet ist. Den Abfluß

des Wassers aus Magen und Lungen kann man nun noch durch einen Druck auf den Rücken befördern.» Wird nicht der Abfluß des Wassers aus den Luftwegen bewirkt, so können alle andern Wiederbelebungsversuche nichts helfen. Es ist daher wohl angezeigt, obiger Anweisung an erster Stelle den mitgetheilten Zusatz zu machen" (Luxemburger Wort, 29 juillet 1887).

A partir de 1865, au plus tard à partir de 1887 les lecteurs du «Luxemburger Wort» savaient comment s'y prendre!

La réanimation cardiaque

Première réanimation cardiaque au moyen d'un choc électrique en 1774 par un certain Mr. SQUIRES sur une fillette de 3 ans tombée d'une fenêtre au premier étage, en se servant d'une bouteille de Leyde.

L'événement fit grand bruit à l'époque puisque deux rapports nous sont parvenus: le premier émanant du Révérend Mr. Sowden et du pharmacien William Hawes (1736-1808) dans

«Le massage, cette approche toute mécanistique fit son apparition en premier lieu dans l'expérimentation animale.» «Transactions of the royal society of London», Annual report 1774 p.31-32, [The annual register or a view of the history, politics and lecture for the year 1775, London 1776], le second publié par le médecin Charles KITE (1768-1811) dans «An Essay on the Recovery of the Apparently Dead» (London, 1788).

La réanimation «électrique» de 1774 laissera sa trace dans le roman de Mary Shelley publié en 1818, où le jeune Suisse [!] Victor Frankenstein crée un homme artificiel - prototype de nos monstres

Autre forme de réanimation au niveau cardiague: le massage. Cette approche toute mécanistique fit son apparition en premier lieu dans l'expérimentation animale: "Von praktischer Wichtigkeit ist bei den beschriebenen Versuchen noch der Umstand, daß die künstliche Athmung durch eine Oeffnung der Luftröhre zur Wiederbelebung nicht genügte; es mußte zugleich der Brustkorb in der Herzgegend zusammengedrückt werden. Ob hierbei die mechanische Reizung des Herzens oder die kleinen, durch das Zusammendrücken des Herzens veranlaßten Druckschwankungen im Pulsadersystem das Wesendliche sind, läßt sich vorerst nicht entscheiden; aber das Zusammendrücken des Brustkastens ist für die Wiederbelebung eben so wesentlich wie die künstliche Lufterneuerung" (Der Volksfreund, 21 août 1874) - un chat en état de mort apparente réanimé au bout de 40 minutes, voilà de quoi semer le désarroi. En 1888 Paul NIEHANS (1848-1912), le père du fameux «Frischzelltherapeut» de même nom, exécuta un massage à thorax ouvert.

Le vétérinaire A.R. PIOT, en 1882, rédigea une thèse sur la ressuscitation des animaux asphyxiés par une muselière étanche et réanimés par le soufflet intégré à son masque, accompagnée par «une pression énergique au niveau du coeur coïncidant avec l'expiration».

En médecine humaine le professeur allemand Franz KÖNIG (1832-1910) et son assistant Friedrich MAASS (1859-1941) à Göttingen, en 1892, furent les premiers à pratiquer un massage cardiague externe sur deux patients en arrêt cardiague chloroformique. Leur technique passa dans les tiroirs de l'histoire médicale pour ne refaire surface qu'en 1960...

La réanimation cardiague ne fut forcée qu'au 20e siècle: "Mit Herzen gestorbener Kinder beschäftigte er sich im August, zuerst ohne Erfolg. Mit einem dieser Herzen beschäftigt, wollte Dr. Kulebko den Versuch bereits als nutzlos abbrechen, als er in einen Nebenraum abberufen wurde. Nach 20 Minuten ins Laboratorium zurückgekehrt, sah er zu seiner Freude, daß das Herz vollständig rhythmisch schlug und der daran angebrachte selbstthätige Apparat die Schläge registrierte. Das Herz arbeitete ungefähr eine Stunde, anfangs langsam und schwach, doch dann völlig normal" (Obermoselzeitung, 14 octobre 1902) - des coeurs isolés, réanimés dans un laboratoire de recherche - on était bien loin de la pratique médi-

Asystolie traitée par massage cardiague

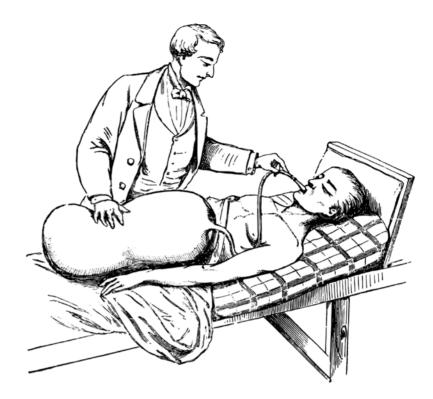
Le chirurgien parisien Théodore TUF-FIER (1857-1929) pratiqua un massage cardiague interne sur un homme victime d'une embolie pulmonaire en 1898 avec un succès momentané.

Le succès définitif fut réussi à Paris en 1905: "Die Wiederbelebung des Herzens ist, wie der Aerztliche Zentral-Anzeiger nach einem Bericht der Wiener medizinischen Presse mitteilt, einem Pariser Arzte, Dr. Sencert, bei einem Patienten gelungen, der einer schweren Operation im Bereiche der Gallenwege unterworfen werden soll-



te und zu diesem Zwecke mit Chloroform betäubt worden war. Der Leib war bereits geöffnet worden, da setzten plötzlich Puls und Atmung aus, das Herz stand still. Rasch entschlossen schob Dr. Sencert seine rechte Hand, die in der Bauchhöhle ruhte, nach oben gegen das Zwergfell vor, bis er die Herzspitze durch das Zwergfell (sic) hindurch fühlte. Dann ergriff er mit Daumen und Fingern das Herz und begann es rhythmisch zu kneten. Zunächst hatte er den Eindruck, als ob das Organ schlaff und leer sei, aber schon nach fünf Minuten dauernder Massage fühlte er, wie der Herzmuskel härter und das Herz größer wurde. Wenige Augenblicke später spürte er, während er die Herzmassage fortsetzte, wie sich das Herz zusammenzog! Noch eine kurze Pause, und die Herzschläge setzten, anfangs sehr leise, nach und nach stärker rhythmisch ein, und etwa zwei Minuten darauf erfolgte der erste Atemzug. Gleichzeilig rötete sich das Gesicht, der Puls wurde regelmäßig, kräftig. Rasch schloß man die Bauchhöhle, und wenige Sekunden später war das Bewußtsein wiedergekehrt. Die Herztätigkeit war und blieb durchaus zufriedenstellend" (Obermosel-Zeitung, 8 septembre 1905).

Louis SENCERT (1878-1924) qui, au moment de cet accident peropératoire, travaillait à Paris dans le service du professeur Louis MAUCLAIRE (1863-1940), sera chirurgien en chef des Hôpitaux de Strasbourg en 1922 où il facilita les études des ressortissants luxembourgeois: «MM. Beudant et Sencert se sont particulièrement engagés à nous «pistonner» au moment opportun» (Luxemburger Wort, 18 décembre 1922).



Fibrillation ventriculaire

Terminons avec un cas de fibrillation ventriculaire (?) opéré (!) avec succès: "Über ein wahres Wunder der Chirurgie unterrichtet uns das angesehene «British Medical Journal». Im Stockton-Hospital war ein 60jähriger Patient untergebracht, der eine Untersuchung durchmachen sollte. Während derselben bemerkten die Aerzte, daß die Atmung sehr langsam und der Pulsschlag sehr schwach wurde. Eine weitere Abnahme wurde konstatiert, es erfolgte die Anwendung der üblichen Mittel zur Atembelebung. Da öffnete der dirigierende Arzt Dr. Rudolf Smith unter Beihilfe von Dr. Duglish den Körper des Mannes an einer Stelle, wo das Herz erreicht werden konnte. Nur ein leichtes Vibrieren des Herzmuskels konnte verspürt werden. Das Herz wurde etwas massiert und sofort begann die Reaktion. Nach 60 Sekunden schlug das Herz schwach, aber regelmäßig. Die künstliche Atmung wurde eingestellt. Die Wunde wurde mit aller Vorsicht genäht, der Patient konnte sich wenige Minuten später bewegen und erwartet nun seine vollständige Heilung" (Luxemburger Wort, 6 décembre 1905).

Malgré une défibrillation électrique réussie en 1898 par les physiologistes genevois Jean-Louis Prevost (1838-1927) et Frédéric Battelli (1867-1941), sur un chien, ce traitement ne sera appliqué à l'homme qu'en 1947 par le chirurgien cardiaque nord-américain Claude Schaeffer BECK (1894-1971), sur un garçon de 14 ans.

- Caroline Ibald, Die Entwicklung und Normierung der Wiederbelebungsmaßnahmen seit dem Tode König Ludwigs II. 1886 bis zur Gegenwart, Uni München These 2018.
- Alain Larcan www.biusante.parisdescartes.fr
- www.rambow.de/stammtafel-der-familie-von-langenbeck.html
- Philippe Leveau, Le massage cardiaque: évolution des techniques, dans: Histoire des sciences médicales, tome 32 n°2 1998: 151-160)- docplayer.fr/13280203-Le-massage-cardiague-evolution-destechniques.html

«Malgré une défibrillation électrique réussie en 1898 par les physiologistes genevois Jean-Louis Prevost et Frédéric Battelli, sur un chien, ce traitement ne sera appliqué à l'homme qu'en 1947.»



One man show

Michael GREGORIO

Des tournées à guichets fermés, des passages dans des lieux prestigieux comme le Bataclan, le Trianon, le théâtre du Châtelet ou encore un certain Olympia et un Bercy. Sans oublier, la première partie de Céline Dion lors de sa tournée européenne en 2008 et le Globe de cristal remporté en 2013 pour son troisième one-man-show.

Le nouveau spectacle de Michael Gregorio, «L'Odyssée de la voix» propose un voyage expérimental, inspiré du chef d'oeuvre de Stanley Kubrick, «2001, l'Odyssée de l'Espace».

L'imitateur y explore l'évolution de la voix - et de la sienne notamment - depuis l'aube de l'humanité. Et, comme toujours, Michaël Gregorio est accompagné de ses talentueux musiciens, pour une soirée 100% live!

Samedi 23 octobre 2021 à 20h30 au CHAPITO du CASINO 2000 Tarif: A partir de 47 €. Réservé aux personnes majeures. Infos: www.casino2000.lu

Visite

Château de Brandenbourg

Déambuler dans de vieux murs: pour beaucoup, c'est l'incarnation du mystère et de l'aventure, combinée au souffle du temps passé. Le château de Brandenbourg semble être le modèle même d'une ruine romantique. On dit qu'il y a mille ans, une fortification en bois se trouvait à cet endroit, audessus de la vallée de la Blees et sur l'ancienne route qui mène de Vianden à Bourscheid. Aujourd'hui, le bâtiment en pierre impressionne par ses murs et ses tours, ses portes et ses meurtrières, ses coins et recoins secrets et ses escaliers, ainsi que par sa vue imprenable sur la campagne.



Notre conseil: Les châteaux de Bourscheid et de Vianden se trouvent à proximité pour les amateurs...



Le rocher Crispinus à la Côte d'Eich

La magie noire pendant le christianisme? Vous pouvez vivre ce phénomène inhabituel près du rocher Crispinus à la Côte d'Eich. Dans une grotte sombre et noircie par la fumée, une silhouette décharnée se trouve sous





une statue de Jésus sur la croix. Les bougies autour de la silhouette sont piquées d'aiguilles. Si la flamme de la bougie atteint une aiguille, il est dit que cela provoquera une piqûre chez une personne infidèle à qui cette bougie a été dédiée et qu'elle deviendra agitée par un «effet magique à distance». La statue est également appelée Péiter Onrou. Pourtant, la grotte a en réalité des origines chrétiennes. Saint Crépin et son frère ont été torturés avec des aiguilles pendant la persécution des chrétiens.

Aujourd'hui, Crispinus est le saint patron des artisans du cuir, qui étaient nombreux au Pfaffenthal.

Notre conseil: Non Join, l'ascenseur panoramique en verre offre une vue encore plus belle et emmène les passagers du Pfaffenthal à la ville haute en un peu plus de 30 secondes.



Découvrir le lac de la Haute-Sûre

Venez découvrir le plus grand réservoir d'eau potable du Luxembourg ainsi que la faune et la flore environnantes grâce à un circuit écologique de deux heures en bateau solaire. En plus d'explorer des bras latéraux un peu reculés du lac, vous ferez également halte sur la terre ferme au centre de découverte de la forêt «Burfelt». Vous pourrez profiter également d'une variété d'activités de tourisme et de loisirs durables dans un paysage intact.

Lac de la Haute-Sûre L-9660 Insenborn - Tél.: +352 89 93 31-1

BONNES WEANCES A' TOUS







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 H. Kugener, R. Mertens, A. Znati

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 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



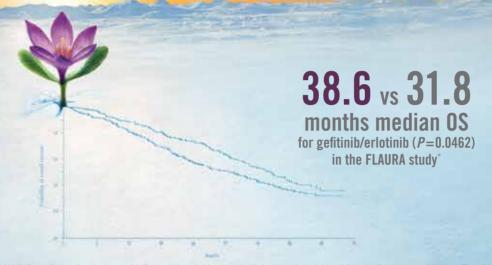
Les articles, photos, dessins et autres illustrations de la partie rédactionnelle de Semper ne comportent pas de publicité. Les mentions d'entreprises ou de produits figurent à titre documentaire. Les articles, photos et dessins ainsi que les opinions et les publicités sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs ou annonceurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont réservés pour tous pays.

Prix hôpital 80 mg x 30

TAGRISSO® osimertinib

€6.100 €6.100

OVERALL SURVIVAL



INFORMATION CENTRALES **O, indications to incident for an evaluate account of the contract in contract

Il existe un plan de minimisation des risques (RMP) pour ce produit. Veuillez le consulter/télécharger sur le site de l'AFMPS : https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/ma 🔻 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. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque comprimé à libération prolongée contient du citrate de tofacitinib, équivalant à 11 mg de tofacitinib, Excipient à effet notaine; Chaque comprimé à libération prolongée contient 152,23 mg de sorbitol. FORME PHÄRMACEUTIQUE: Comprimés à libération prolongée: Comprimé rose, ovale, mesurant environ 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (longueur par largeur par épaisseur) comportant un trou percé à une extrémité de la bande du comprimé et portant l'inscription « JKI 11 » sur une face du comprimé. INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Todactinib en association avec du méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumaticide (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMAPDs: DiseaseModifying Antirheumatic Drugs), Tofactifinity peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est nadapté. Posologie et mode d'administration : Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste avant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoide. Posologie : La dose recommandée est d'un comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour, à ne pas dépasser. Relai entre tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée et tofacilimb 5 mg, comprimés pelliculés: Les patients traités avec tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour peuvent passer au tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour, le jour, le jour, le jour suivant l'administration de la dernière dosse de tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés. Les patients traités avec totactinib 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour peuvent passer au tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour, le jour suivant l'administration de la demière dose de tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée. Tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour a démontré une équivalence pharmacocinétique (AÚC et C_) au tofacitain 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour. Ajustement posologique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire fors d'une utilisation en association avec le MTX. Interruption et arrêt du traitement : Le traitement avec tofacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave jusqu'à ce que cette dernière soit contrôlée. L'interruption du traitement peut être nécessaire afin de contrôler les anomalies biologiques dose-dépendantes, incluant la lymphopénie la neutropénie et l'anémie. Comme décrit dans les Tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous, les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du trailement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des lymphocytes (NAL), inférieure à 750 cellules/mm². Tableau 1: Faible numération absolue des lymphocytes (NAL). Données mentionnées : Valeur biologique (cellules/mm³) : Recommandation. NAL supérieure ou égale à 750 : Le traitement doit être maintenu. NAL 500-750 : Pour numeration associates by improving synd, interfered a 1 occurrent autority improving synd, interfered a 1 occurrent associate a 1 ration numeration associate design at 1 occurrent associate a 1 ration numeration associate design at 1 occurrent associate a 1 ration numeration associate 1 000 cellules/mm², Tableau 2: Faible numération absolue des neutrophiles (NAN), Données mentionnées: Valeur biologique (cellules/mm3); Recommandation, NAN supérieure à 1 000 ; Le traitement doit être maintenu. NAN 500 – 1 000 ; Pour les réductions persistantes dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement par tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée doit être interrompu jusqu'à ce que la NAN soit supérieure à 1 000; Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre le traitement cliniquement approprié. NAN inférieure à 500 : Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl. Tableau 3 : Faible taux d'hémoglobine. Données mentionnées Valeur biologique (g/dl) ; Recommandation. Diminution inférieure ou égale à 2 g/dl et taux supérieur ou égal à 9,0 g/dl ; Le traitement doit être maintenu. Diminution supérieure à 2 g/dl ou taux inférieur à 8,0 g/dl (confirmé par un nouveau test) ; Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs de Thémoglobine se soient normalisées. Interactions médicamenteuses: La dose quotidienne totale de tofacitinib doit être réduite de moitié chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex., le kétoconazole) et chez les patients recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP344 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex., le fluconazole). La dose de tofacitinib doit être réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour chez les patients recevant un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour. Populations particulières: Parsonnes 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 hépatique. Tableau 4: Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique, Données mentionnées: Catégorie d'insuffisance hépatique, Classification: Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique pour des comprimés de dosage différent. Légère, Classe A de Child-Pugh: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Modérée, Classe B de Child-Pugh: La dose doit être réduite à des comprimés pellicules de 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour. Sévère, Classe C de Child-Pugh: Totacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Insuffisance rénale : Tableau 5 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale. Données mentionnées : Catégorie d'insuffisance rénale, Clairance de la créatinine : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale pour des comprimés de dosage différent Légère, 50-80 ml/min : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Modérée, 30-49 ml/min : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Sévère (y compris patients hémodialysés), < 30 ml/min : La dose doit être réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse. Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité du tofactinible chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode <u>d'administration</u>: Voie orale. Tofacitinib est administré par voie orale, avec ou sans nourriture. Les comprimés à libération prolongée de 11 mg de tofacitinib doivent être pris entiers afin de s'assurer que toute la dose est administrée correctement. Ils ne doivent être ni écrasés ni fractionnés, ni mâchés. Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Tuberculose (TB) active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes Insuffisance hépatique sévère, Grossesse et allaitement. Effets indésirables : Résumé du profil de tolérance : Polyarthrite rhumatoriole - Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections graves. Les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement avec tofacitinib étaient les suivantes : pneumonie, cellulite, zona, infections des voies urinaires, diverticulite et appendicite. Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec tofactifinib : TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmose, candidose œsophagienne, zona multimétamérique, ortomécalovirus, infections au virus BK et listériose. Chez certains patients, l'infection se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée. D'autres infections graves qui n'ont pas été rapportées au cours des études cliniques pourraient écalement survenir (par ex., coccidioidomocose). Au cours des essais cliniques contrôlés, les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois étaient les suivants : céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, thinopharyngite, diarnhée, nausées et hypertension (voir Tableau 6, Effets indésirables [Els] basés sur foutes les études quelle que soit leur durée). Dans les essais en double aveugle contrôlés contre placebo ou MTX, la proportion de patients arrêtant le trailement en raison d'un évènement indésirable lors des 3 premiers mois était de 3,8 % pour les patients sous tofacitinib. Les infections les plus fréquentes entrainant une interruption du traitement, étaient le zona et la pneumonie. Rhumatisme psoriasique: Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de RP actif traités avec tofacitinits, était conforme au profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR traités avec lufacitinits Recopcolife hémorragique : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour au cours des études d'induction étaient des céphalées, des rhinopharyngites, des nausées et des arthratgies. Au cours des études d'induction et d'entretien, dans les groupes de traitement tofacitimib et placebo, les catégories les plus fréquentes d'effets indésirables graves étaient les affections gastro-intestinales et les infections, et l'effet indésirable grave le plus fréquent était l'aggravation de la RCH. Globalement, le profil de sécurité observé chez les patients atteins de ROH traifés avec tofactinité était cohérent avec le profil de sécurité de tofactinité dans l'indication de PR. Liste tabulée des effets indésirables : Les effets indésirables listés dans le tablieau ori-dessous proviennent des études cliniques menées chez des patients de PR, de PP et de ROH et sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/100, < 1/100, reu (≥ 1/100, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000), ou indéterminée (impossible à estimer suir la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Tableau 6 : Effets indésirables : Infections et infestations : Fréquent : Pneumonie, Grippe, Zona, Infection des voies urinaires, Sinusitie, Bronchite, Rhinopharyngite; Peu fréquent : Tuberculose, Diverticulite, Pyélonéphrite, Cellulite, Herpès simplex, Gastro-entérite virale, Infection virale ; Pare : Septicémie, Bactériémie, Bactériémie, Bactériémie, Bactériémie à staphylocoque, Pneumonie à Pneumon bactérienne, Encéptalite, Infection mycobactérienne appique, Infection a cytomégalovirus, Arthrite bactérienne; Très rare: Tuberculose du système nerveux central, Méningite à cryptocoque, Infection à complexe Mycobacterium avium. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées final kystes et polypes): Peu fréquent : Cancer outané non mélanomateux. Affections hématologiques et du système /mphatique : Fréquent : Anémie ; Peu fréquent : Leucopénie, Lymphopénie, Neutropénie. Affections du système immunitaire : Indéterminée : Hypersensibilité médicamenteuses*, Angiocedème*, Urticaire*. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquent : Dyslipidémie, Hyperfipidémie, Déshydratation. Affections psychiatriques : Peu fréquent : Insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent : Céphalées ; Peu fréquent : Paresthésies. Affections vasculaires : Fréquent : Hyperfipidémie, Déshydratation. Affections psychiatriques : Peu fréquent : Maladie thromboembolique veineuse**. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: Toux; Peu fréquent: Dyspnée, Congestion des sinus. Affections gastro-intestinales: Fréquent: Douleurs abdominales, Vomissements, Diarmée, Nausées, Gastrite, Dyspepsie. Affections hépatobiliaires: Peu fréquent : Stéatose hépatique, Enzymes hépatiques augmentées, Transaminases augmentées, Exploration fonctionnelle hépatique anormale, Gamma-glutamyl transférase augmentée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Éruption cutanée ; Peu fréquent : Éruptième, Prurit. Affections musculosquelettiques et systémiques : Fréquent : Arthralgie ; Peu fréquent : Doubeur musculo-squelettique, Tuméfaction articulaire, Tendinite. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : Fièvre, Œdème périphérique, Fatigue. Investigations : Fréquent : Créatine phosphokinase sanguine augmentée. Peu fréquent : Créatine sanguine augmentée, Cholestérol sanguin augmenté, Lipoprotéines de faible densité (LDL) augmentées, Prise de poids. Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : Peu fréquent : Entorse d'un ligament, Claquage de muscle, "Données issues des notifications of complications et complications liées aux interventions : Peu fréquent : Entorse d'un ligament, Claquage de muscle, "Données issues des notifications principles de la ligament, Claquage de muscle, "Données issues des notifications principles de la ligament, Claquage de muscle, "Données issues des notifications principles de la ligament, Claquage de muscle, "Données issues des notifications principles de la ligament, Claquage de muscle, "Données issues des notifications principles de la ligament, Claquage de muscle, "Données issues des notifications principles de la ligament, Claquage de muscle, "Données issues des notifications principles de la ligament, Claquage de muscle, "Données issues des notifications principles de la ligament, complications principles de la ligament de la ligam spontanées. ** La maladie thromboembolique veineuse comprend l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP). Description de certains effets indésirables: Maladie thromboembolique veineuse: Potranthrite rhumationie: Au cours d'une vaste étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyartinite rhumatioide âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (CV), une incidence accrue et dose-dépendante de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF. La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné le décès. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des EP pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,54 (0,32 – 0,87), de 0,27 (0,12 – 0,52) et de 0,09 (0.02 - 0.26) événements pour 100 patient-années. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour l'EP a été respectivement de 5,96 (1,75 - 20,33) et de 2,99 (0,81 - 11,06) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Dans une analyse de sous-groupe de patients présentant des facteurs de risque de MTEV dans l'étude susmentionnée, le risque d'EP était encore plus élevé. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le HR pour l'EP a été de 9,14 (2,11 – 39,56) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 3,92 (0,83 – 18,48) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Rectocalite hémorragique (RCH): Au cours de l'essai d'extension en cours portant sur la RCH, des cas d'EP et de TVP ont été observés chez des patients utilisant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et présentant un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV sous-jacents. Inflections: Polyarthrite thumatoride: Auroruns des études cliniques contrôlées de phase 3, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes recevant tofacitinib en monothérapie 5 mg deux fois par jour (616 patients au total) et 10 mg deux fois par jour (642 patients au total) étaient de 16,2 % (100 patients) et 17,9 % (115 patients) respectivement, contre 18,9 % (23 patients) dans le groupe placebo (122 patients au total). Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3 menées chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes totactimit 5 mg deux fois par jour plus DMARD (973 patients au total) et tofacitinit 5 mg deux fois par jour plus DMARD (979 patients au total) et tofacitinit 5 mg deux fois par jour plus DMARD (979 patients au total) et tofacitinit 5 mg deux fois par jour plus DMARD (979 patients au total) et tofacitinit 5 mg deux fois par jour plus DMARD (979 patients au total) et tofacitinit 5 mg deux fois par jour plus DMARD (979 patients au total) et tofacitinit 5 mg deux fois par jour plus DMARD (979 patients au total) et tofacitinit 5 mg deux fois par jour plus DMARD (979 patients au total) et tofacitinit 5 mg deux fois par jour plus DMARD (979 patients au total) et tofacitinit 5 mg deux fois par jour plus DMARD (979 patients), respectivement, contre 18,4 % (103 patients) dans le groupe placebo plus DMARD (979 patients au total). Les infections sur los par jour plus DMARD (979 patients), respectivement, contre 18,4 % (103 patients) dans le groupe placebo plus DMARD (979 patients au total). Les infections sur los parties de la population des vois respiratoires supérieures et les rhinopharyngites (3,7 % et 3,2 %, respectivement). Le taux d'incidence globale des infections sous tofacitinit dans la population d'étude de tofárance à long terme sur l'ensemble de la population exposée (au total) et de tofarance à long terme sur l'ensemble de la population des vois respiratoires supérieures et les rhinopharyngites (3,7 % et 3,2 %, respectivement). Le taux d'incidence globale des infections sous tofacitinit dans la population d'étude de tofarance à long terme sur l'ensemble de la population d'étude de tofarance à long terme sur l'ensemble de la population d'étude et tofacitinit dans la population d'étude de tofarance à long terme sur l'ensemble de la populat 4 867 patients) était de 46,1 patients avec des événements pour 100 patient-années (43,8 et 47,2 patients avec des événements pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement). Pour les patients en monothérapie (1 750 patients au total), les taux étaient de 48,9 et 41,9 patients avec des évênements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Pour les patients recevant un traitement de fond concomitant par DMAPD (3 117 patients au total), les taux étaient de 41,0 et 50,3 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Hectocollie hémorragique: Au cours des études d'induction randomisées de phase 2/3, de 8 semaines, les taux de patients présentant des infections étaient de 21,1 % (198 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour contre 15,2 % (43 patients) dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien randomisée de phase 3, de 52 semaines, les taux de patients présentant des infections étaient de 35,9 % (71 patients) dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 30,8 (48 patients) dans le groupe placebo. Sur l'ensemble de l'expérience thérapeutique disponible avec tofacitinib, les infections les plus fréquemment rapportées étaient les rhinophanyngites, qui sont survenues chez 18,2 % des patients (211 patients). Sur l'ensemble de l'expérience thérapeutique disponible avec tofacitinib, le taux d'incidence global des infections était de 60,3 événements pour 100 patient-années (concernant 49,4 % des patients; pour un total de 572 patients). Infections graves: Polyarthrite thumatoïde: Au cours des études cliniques contrôlées de 6 mois et de 24 mois, le taux d'infections graves dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie, le taux était de 1,6 patient avec des événements pour 100 patient-années, le taux était de 0 événements pour 100 patient-années pour le groupe placebo, et le taux était de 1,9 patient avec des événements pour 100 patient-années pour le groupe MTX. Au cours des études de 6 mois, 12 mois et 24 mois, les taux d'infections graves dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour plus DMARD et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD étaient de 3,6 et 3,4 patients avec des événements pour 100 patient-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les taux globaux d'infections graves étaient de 2,4 et 3,0 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Les infections graves les plus fréquentes comprenaient la pneumonie, le zona, l'infection des voies urinaires, la cellulite, la gastro-entérite et la diverticuille. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés. Rectocolite hémorragique : Les taux d'incidence et les types d'infections graves au cours des études cliniques de la RCH ont été généralement similaires à ceux qui avaient été rapportés au cours des études cliniques de la PR pour les groupes de traitement avec tofacitinib en monothérapie. Infections graves chez les personnes âgées : Sur les 4 271 patients inclus dans les études l'à VI sur la PR, un total de 608 patients atteints de PR étaient âgés de 65 ans et plus, dont 85 patients âgés de 75 ans et plus. La fréquence des infections graves parmi les patients âgés de 65 ans et plus traités avec tofactinin était supérieure à celle observée chez les patients âgés de moins de 65 ans (4,8 pour 100 patient-années versus 2,4 pour 100 patient-années, respectivement). Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections chez la population âgée en général, des précautions doivent être prises lors du traitement des personnes âgées. Réactivation virale; Les patients traités avec tofacitinib japonais ou coréens, les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux DMARDs biologiques les patients présentant une NAL inférieure à 1000 cellules/mm², ou les patients traités par 10 mg deux fois par jour pourraient présenter un risque accru de zona. Analyses biologiques: Lymphogytes: Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/

mm² ont été rapportées chez 0,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 ceillules/mm² chez 1,9% des patients pour toutes les doses confondues de totacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm² ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm² chez 8,4 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm² ont été associés à une incidence accrue d'infections graves. Dans les études cliniques de la PR. Neutrophiles Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAN en dessous de 1 0.00 cellules/mm² ont été rappontées chez 0,06 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par de 500 cellules/mm³ n'a été observée parmi les groupes de traitement. Aucune relation claire n'a été établie entre la neutropénie et l'apparition d'infections graves. Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PP, le profil et l'incidence de baisses confirmées de la NAN sont restés cohérents avec ceux observés dans les études cliniques contrôlées. Dans les études cliniques de la RCH, les modifications de la NAN observées avec le traitement avec tofactinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. <u>Tests des enzymes hépatiques</u>: Des hausses confirmées des enzymes hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (3 x LSN) ont été observées de façon peu fréquente chez les patients atteints de PR. Chez ces patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du traitement, comme une diminution de la dose du DMAPD concomitant, l'interruption de l'administration de tofacitinito ou la diminution de la dose de tofacitinit, a entrainé une baisse ou une normalisation des enzymes hépatiques. Au cours de la période contrôlée de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 3 mois), (Étude II), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients prenant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients receivant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de l'étude en monothéranie de phase 3 sur la PR 10 – 24 mois. Etude VIII, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 7.1 % 3.0 % det 3.0 % des calients recevant le MTX, tofactinit 5 mg et 10 mg deux fois par jour. respectivement. Dans cettle duule, des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 3,3 % 1,6 % et 1,5 % des patients recevent le MTX, tofactinito 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de la période contrôlée des études de phase 3 sur la PR chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMAPDs (D - 3 mois), (Étude II-V), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,9 %, 1,24 % et 1,14 % des patients recevant le placebo, tofacitirib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de ces études, des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 0,72 %, 0,5 % et 0,31 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours des études d'extension à long terme sur la PPi, en monothérapie, des étévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,1 %, 1,4 % des patients recevant tofactifinb 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez < 1.0% des patients dans chacun des deux groupes tofactifinb 5 mg et 10 mg deux fois par jour, au cours des études d'extension à long terme sur la PR, avec un traitement de fond concomitant par DMARD, des élévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitimib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitimib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitimib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitimib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitimib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitimib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitimib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitimib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. été observées chez < 1.0% des patients dans chacun des deux groupes tofactifinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour. Au cours des études cliniques de la RCH, les modifications des tests des enzymes hépatiques observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. Lipides; Des étévations des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides) ont d'abord été observées 1 mois après l'initiation du traitement avec tofacitinib au cours des essais cliniques contrôlés en double aveugle portant sur la PR. Ces élévations ont été observées à un mois et sont restées stables par la suite. Les variations des paramètres lipidiques observées entre l'inclusion et la fin de l'étude (6 – 24 mois) au cours des études cliniques contrôlées portant sur la PR, sont présentées ci-dessous : Le LDL-cholestérol moyen a augmenté de 15 % dans le bras tofactimit 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % dans le bras tofactimit 10 mg deux fois par jour et de 10 % de 17 % dans le bras tofactilinib 5 mg deux fois par jour et de 18 % dans le bras tofactilinib 10 mg deux fois par jour et de 18 % dans le bras tofactilinib 10 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofactilinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois. À l'arrêt du traitement avec tofactilinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofactilinib 10 mg deux foi les taux de lipides sont revenus aux valeurs initiales. Les rapports LDL-cholestérol / HDL-cholestérol et les rapports apolipoprotéine B (ApoB)/ApoA1 moyens étaient globalement stables chez les patients traités avec tofacitinib. Dans un essai clinique contrôlé sur la PR, les élévations du LDL-cholestérol et de 1'ApoB sont revenues aux niveaux préthérapeutiques en réponse à un traitement par statines. Dans les populations d'étude de tolérance à long terme sur la PR, les élévations des paramètres lipidiques sont restées cohérentes avec celles observées dans les essais cliniques contrôlés. Au œurs des études cliniques de la RCH, les modifications des lipides observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>; La déclaration des effets indésirables suspectés are importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles (website: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be). TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/17/1178/010, 011, 012,

013. DÉLIVRANCE : Sur prescription médicale. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 11/2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.



À LIBÉRATION PROLONGÉE





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



Disponible aussi en tri-pack.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Trimbow 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 béclométasone (beclometasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydrate (formotérol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la vaive (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de 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: Trimbow contient 8,856 mg d'éthanol par bouffée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 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 (BPCC) modérée severe chez les adultes non traitée de façon satisfante par l'association du no habitation d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action d'un bêta 2 agoniste de longue d'un bêta 2 agoniste d' 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 controlles de façon satisfaisante par ur 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 Trimbow 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 Trimbow. Asthme: Le choix du dosage pour l'initiation du traitement (Trimbow (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 corticothèrie 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 réévalule régulièrement par le médecin afin de vérifier que les doses de béclométasone/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 àgées: Aucun ajustement posologique n'est néssaire chez les patients agés (65 ans et plus). Insuffisance rénale: Insuffisance 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). Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance répatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance répatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance répatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance répatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance répatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance répatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance répatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance repatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance répatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance repatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance repatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance repatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance repatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance repatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance repatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP). Trimbow, 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 le technique d'inhalation du patient est correcte (voir « Instructions d'utilisation » - rubrique 4.2 du RCP). Il sera conseillé au patient de le lire attentivement la notice et de suivier 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 inhalateur est. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée 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 de décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est l'ibérée de l'indicateur de doses ne bourne 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 profit de sécurité; Les effets indésirables le plus fréquemment chez les patients at telemes ont, respectivement : la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose beucale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroides 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 et l'essociation dipropionate de béclométasone/formotérol/glycopyrronium survenus au cours des essais cliniques et depuis la commercialisés nots indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (2 1/10), réquent (2 1/100, et fréquente (2 1/100, et Chacun des Composits Commine Suit. Les Tréquent (2 1/1000, 1 care (2 1/10 000, 4 1/1000), par fréquent (2 1/1000, 4 1/1000), par (2 1/1000), p 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 : Thérquent : Indépunée : National fouse vioir également rubrique 4.4 du RCP). Três rare : Glaucome', cataracte'. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : Inflammation de la trompe d'Eustache'. Affections cardiaques : Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, également rubrique 4.4 du RCP). Très rare: Glaucome¹, cataracte¹. Affections de l'oreille et du labyrinthe: Peu fréquent: Inflammation de la trompe d'Eustache³. Affections cardiaques: Peu fréquent: Fibrille auriculaire, allongement de l'intervalle Q Tà l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie¹, playrithine³, parcystique, bradycardie sinusale. Affections vasculaires: Peu fréquent: Hyperhémie¹, bouffée vaso-motrice¹, hypertension arterielle: Rare: Hématome. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: Dysphonie. Peu Fréquent: Crise d'asthme, toux, toux productive¹, irritation de la gorge, épistaxis¹, érythème pharyngé. Rare: Bronchospasme paradoxal¹, exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche: Très rare: Dysphoé². Affections gastro-intestinales: Peu fréquent: Diarnée; bouche sèche, dysphagie¹, nausées¹, dyspepsie¹, esnastion de brûlure des lèvres¹, caries dentaires¹, stomaties', stomaties; houte des levres², caries dentaires³, stomaties phæreys. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Rash¹, urticaire¹, prurit¹, hyperhidrose¹. Rare: Angiœdème¹. Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif: Peu fréquent: Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureses', douleur musculosquelettique du thorax¹. Très rare: Retard de croissance¹. Affections du rein et des voies urinaires : Rare: Dysurie¹, rétention urinaire, néphrite¹. Trobles généraux et anomalies au site d'administration: Peu fréquent: Fatigue¹: Rare: Asthénie. Très rare: CEdemes périphériques¹. Investigations: Peu fréquent: Protiene C-réactive augmentée¹, acidocétose¹, diminution de la densité eras la gradie de la Pression artérielle¹, diminution de la densité eras la gradie de la Pression artérielle¹, diminution de la densité eras la gradie de la Pression artérielle², diminution de la densité osseuse^{1.7} 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 Trimbow. Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : Dipropionate de béclométasone : Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. Formatérol : Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extémités, 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 set 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-afmoburg : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Bruxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: http://www.guichet.public.luff/entreprises/sectorie/jsante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. TTULAIRE 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 iuillet 2017, DATÉ DE MISÉ 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