

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper

LUXEMBOURG

CONGRESS

- ASCO
- ADA

Meeting

Chirurgie de la cheville,
de l'épaule et du genou

Recherche

- Cohorte TRANSCOV
- Etude AURORA

Interview Dr Ragage
Comprendre l'endométriose

Interview Dr Rauchs
Les dépressions graves

TOUT SAVOIR SUR:

- le Résumé des
Caractéristiques du
Produit (RCP)

NOUVEAU:

- Quiz en collaboration
avec la DPM

ACTU

Recrudescence des infections
à hantavirus Puumala?

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Survivances romaines

PROFESSION

Réunions médicales en Suisse

XELJANZ
[tofacitinib citrate]

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



Malgré le traitement par les thérapies hypolipémiantes disponibles, jusqu'à **80 % des patients** n'atteignent pas l'objectif de LDL-C recommandé par les directives de l'ESC/EAS de 2019¹⁻³

NILEMDO® et NUSTENDI® sont de nouvelles options orales qui peuvent être ajoutées aux traitements hypolipémiants 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.

NILEMDO®
(acide bempédoïque)

NUSTENDI®
(acide bempédoïque et ézétimibe)

Add on to take back control

 Daiichi-Sankyo

▼ 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 (ou 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).^{4,5}

**vs placebo en plus des statines maximale tolérées, avec ou sans autres traitements hypolipémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité.¹⁰ 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.^{7,9}

[†]vs placebo en plus des statines maximale tolérées.¹⁰

Références :

1. ESC/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 Cardio. 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

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

Dénomination du médicament : Nilemido 180 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative :** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédicoïque. **Expertises à effet notoire :** Chaque comprimé pelliculé de 180 mg contient 28,5 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé.

Indications thérapeutiques : Nilemido est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire approprié, en association avec des statines ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-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 hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose recommandée de Nilemido est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque Nilemido est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). **Populations particulières :** Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 6.2 du RCP). Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nilemido est administré (voir rubrique 4.4 du RCP). **Patients présentant une insuffisance hépatique :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou classe B Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.4 du RCP). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Nilemido chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec des aliments ou non. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications :** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP) - Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP) - Administration concomitante de simvastatine (voir rubrique 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP). **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité. Les effets indésirables de l'acide bempédicoïque a été étudiés dans : études cliniques contrôlées de phase 3 (N=3 621) comprenant des patients souffrant d'hypercholestérolémie à la dose maximale tolérée de statines (2 études ; n=3 008) et des patients ne prenant pas de statines ou en prenant de faibles doses (2 études ; n=613). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'acide bempédicoïque lors des essais pivots étaient l'hyperuricémie (3,8 %), la douleur aux extrémités (3,1 %) et l'anémie (2,5 %). Davantage de patients traités par acide bempédicoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0,1 %) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédicoïque et le placebo n'étaient pas significatives. **Récapitulatif des effets indésirables observés sous Nustendi :** Affections hématologiques et du système lymphatique : présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/1000, < 1/10000, < 1/100000, < 1/1000000, très rare (< 1/1000000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie : fréquent - Diminution des taux d'hémoglobine : peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte : fréquent - Hyperuricémie : fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase : fréquent - Augmentation des taux d'alanine aminotransférase : peu fréquent - Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique : peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Extrémités douloureuses : fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation des taux d'urée sanguine : fréquent - Urée sanguine augmentée : peu fréquent - Débit de filtration glomérulaire diminué : peu fréquent. La hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation de l'acide urique sanguin.

Description de certains effets indésirables : Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Des augmentations des transaminases sériques (ASAT ou ALAT) ont été signalées avec l'acide bempédicoïque. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence des élévations (> 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédicoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Ces élévations des taux de transaminases n'étaient pas associées à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Augmentation des taux sériques d'acide urique : Des augmentations de l'acide urique sérique ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédicoïque, possiblement en raison d'une inhibition de l'OA2 dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP). Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,8 mg/dL (47,6 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux sous acide bempédicoïque à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4 du RCP). Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : Il a été démontré que l'acide bempédicoïque augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,05 mg/dL (4,4 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 1,7 mg/dL (0,61 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux, observés sous acide bempédicoïque à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine et des taux d'azote uréique sanguin ont été observées sous placebo pendant la sécrétion OA2 dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nilemido, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Diminution des taux d'hémoglobine : Des diminutions du taux d'hémoglobine ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédicoïque. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une diminution des taux d'hémoglobine > 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux, observée chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédicoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes de traitement par acide bempédicoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Patients âgés : Parmi les 3 621 patients traités par acide bempédicoïque dans les études contre placebo, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Aucune différence générale en termes de sécurité n'a été observée entre la population âgée et la population plus jeune. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou - Site Internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fms.fgov.be - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre les Nancy CEDEX, France Tél. : +33 3 83 65 60 85 /87, e-mail : crp@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 621191483 - e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu - Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. Numéros d'autorisation de mise sur le marché : EU/1/20/1424. Date de mise à jour du texte : 12/2020. Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

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

Dénomination du médicament : Nustendi 180 mg/10 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative :** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédicoïque et 10 mg d'ezétimibe. **Expertises à effet notoire :** Chaque comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg contient 71,6 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques :** Nustendi est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ezétimibe (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP) - en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-C avec de l'ezétimibe seul - chez les patients recevant déjà une association d'acide bempédicoïque et d'ezétimibe sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose recommandée de Nustendi est d'un comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg une fois par jour. Administration concomitante avec des chélateurs d'acides biliaires : L'administration de Nustendi doit être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque Nustendi est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). **Populations particulières :** Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 6.2 du RCP). Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés dans le cadre d'un traitement par acide bempédicoïque. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nustendi est administré (voir rubrique 4.4 du RCP). Patients présentant une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Le traitement par Nustendi n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) en raison des effets inconnus liés à l'exposition accrue à l'ezétimibe (voir rubrique 4.4 du RCP). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Nustendi chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications :** - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP) - Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP) - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP) - L'administration conjointe de Nustendi et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques. En cas d'administration concomitante de Nustendi avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperuricémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent que davantage de patients traités par acide bempédicoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0,1 %) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédicoïque et le placebo n'étaient pas significatives. **Récapitulatif des effets indésirables observés sous Nustendi :** Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie, Diminution des taux d'hémoglobine - Fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperuricémie, Perte d'appétit - Fréquent. Affections du système nerveux : Étourdissements, Maux de tête - Fréquent. Affections vasculaires : Hypertension - Fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux - Fréquent. Affections gastro-intestinales : Constipation, Diarrhée, Douleurs abdominales, Nausées, Sécheresse buccale, Flatulences, Gastrite - Fréquent. Affections hépatobiliaires : Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique - Fréquent. Affections musculosquelettiques et systémiques : Maux de dos, Spasmes musculaires, Myalgie, Douleur dans les extrémités, Arthralgie - Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation de la créatininémie - Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue, Asthénie - Fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédicoïque : Troubles du métabolisme et de l'anabolisme au site d'administration : Douleurs thoraciques, Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase - Fréquent. Augmentation des taux d'alanine aminotransférase - Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation des taux d'urée sanguine, Réduction du taux de filtration glomérulaire - Peu fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ezétimibe : Affections hématologiques et du système lymphatique : Thrombocytopénie - Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaires, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke - Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques : Dépression - Fréquence indéterminée. Affections du système nerveux : Paresthésie - Fréquence indéterminée. Affections vasculaires : Bouffées de chaleur - Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée - Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales : Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien - Peu fréquent, Pancréatite - Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase, Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase - Peu fréquent ; Hépatite, Cholestase, Cholestyliste - Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Pruric - Peu fréquent, Erythème polymorphe - Fréquence indéterminée. Affections musculosquelettiques et systémiques : Augmentation des taux sanguins de CPK - Fréquent ; Douleurs dans le cou, Faiblesse musculaire - Peu fréquent ; Myopathie/rhabdomyolyse - Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleurs thoraciques, Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase - Fréquent. Affections du système nerveux : Augmentation des taux d'acide urique. Les résultats élevés aux tests de la fonction hépatique incluent des résultats élevés et anormaux à ces tests. Effets indésirables observés suite à l'administration concomitante d'ezétimibe et d'une statine. **Description de certains effets indésirables :** Augmentation des taux sériques d'acide urique : Nustendi augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OA2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédicoïque (voir rubrique 4.5 du RCP). Une augmentation moyenne de 0,6 mg/dL (35,7 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous Nustendi à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous Nustendi. Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo consacrées à l'acide bempédicoïque montrent que des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN (voir rubrique 4.4 du RCP). Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : Nustendi augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Une augmentation moyenne de 0,02 mg/dL (1,8 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 1,7 mg/dL (0,61 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observés sous Nustendi à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédicoïque de la sécrétion OA2 dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nustendi, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par Nustendi, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études cliniques contrôlées portant sur l'acide bempédicoïque, l'incidence des élévations (> 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédicoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ezétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élevé sous Nustendi (> 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ezétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élevation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédicoïque ou par ezétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Diminution des taux d'hémoglobine : Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent une diminution des taux d'hémoglobine > 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédicoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes de traitement par acide bempédicoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 2,5 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 1,6 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou - Site Internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fms.fgov.be - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre les Nancy CEDEX, France Tél. : +33 3 83 65 60 85 /87, e-mail : crp@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 621191483 - e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu - Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. Numéros d'autorisation de mise sur le marché : EU/1/20/1424. Date de mise à jour du texte : 02/2021. Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

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

DIABÈTE DE TYPE 2

UN NOUVEAU SGLT2i DISPONIBLE AU LUXEMBOURG

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



Veuillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.

▼ Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT** Steglatro® 5 mg, comprimés pelliculés. Steglatro® 15 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 5 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide Pyroglutamate), excipients à effet notoire. Chaque comprimé contient 28 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 15 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide Pyroglutamate), excipients à effet notoire. Chaque comprimé contient 85 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés roses, triangulaires, mesurant 6,4 x 6,6 mm, portant la mention « 701 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés rouges, triangulaires, mesurant 9,0 x 9,4 mm, portant la mention « 702 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Steglatro est indiqué chez les adultes diabétiques de type 2 âgés de 18 ans et plus, pour améliorer le contrôle glycémique, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : en monothérapie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication, en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète. (Pour les résultats des études se rapportant aux associations et aux effets sur le contrôle de la glycémie, voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La dose initiale recommandée est de 5 mg d'ertugliflozine une fois par jour. Chez les patients tolérant la dose de 5 mg d'ertugliflozine une fois par jour, celle-ci peut être augmentée à 15 mg une fois par jour si le contrôle glycémique est insuffisant. Lorsque l'ertugliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, une dose plus faible d'insuline ou du sécrétagogue d'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8). Chez les patients présentant une déplétion volumique, il est recommandé de corriger cet état avant d'instaurer le traitement par l'ertugliflozine (voir rubrique 4.4). En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Les patients ne doivent pas prendre une double dose de Steglatro le même jour. **Populations particulières Insuffisance rénale** Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débuter le traitement par Steglatro et de le faire régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4). L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 mL/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 mL/min (voir rubrique 4.4). Le traitement par Steglatro doit être interrompu si le DFGe reste de façon persistante < 45 mL/min/1,73 m² ou si la ClCr reste de façon persistante < 45 mL/min. Steglatro ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (IRT) ou sous dialyse, en raison du manque d'efficacité attendu chez ces patients. **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation de la dose d'ertugliflozine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ertugliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2). **Sujets âgés (> 65 ans)** Aucune adaptation de la dose d'ertugliflozine n'est recommandée en fonction de l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'expérience avec Steglatro chez les patients âgés de 75 ans est limitée. **Population pédiatrique** La tolérance et l'efficacité de l'ertugliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Steglatro doit être pris par voie orale une fois par jour le matin, au cours ou en dehors des repas. En cas de difficultés de déglutition, le comprimé peut être coupé ou écrasé car il s'agit d'une forme galénique à libération immédiate. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Ensemble des essais contrôlés versus placebo évaluant Steglatro 5 mg et 15 mg L'évaluation de la tolérance a été principalement réalisée à partir d'un ensemble de trois essais de 26 semaines contrôlés versus placebo. L'ertugliflozine a été utilisée en monothérapie dans l'un des essais et en rajout dans les deux autres (voir rubrique 5.1). Ces données reflètent l'exposition de 1 029 patients à l'ertugliflozine sur une durée moyenne d'approximativement 25 semaines. Les patients ont reçu l'ertugliflozine 5 mg (N = 519) ou 15 mg (N = 510) ou un placebo (N = 515) une fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre du programme clinique étaient les mycoses vulvovaginales et d'autres mycoses génitales de la femme. Une acidocétose diabétique grave est survenue dans de rares cas. Voir le paragraphe « Description de certains effets indésirables » pour les fréquences de survenue et se reporter à la rubrique 4.4. **Liste des effets indésirables présentés sous forme de tableau** Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1: Effets indésirables** Classe de système d'organes / Fréquence / Effet indésirable **Infections et infestations** : très fréquent : mycose vulvovaginale et autres mycoses génitales de la femme¹; fréquent : Balanite à Candida et autres mycoses génitales de l'homme²; fréquence indéterminée : fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)³. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : fréquent : hypoglycémie¹; rare : acidocétose diabétique⁴. **Affections vasculaires** : fréquent : déplétion volumique⁵. **Affections du rein et des voies urinaires** : fréquent : augmentation des mictions⁶; peu fréquent : dysurie, augmentation de la créatinémie⁷; diminution du taux de filtration glomérulaire⁸. **Affections des organes de reproduction et du sein** : fréquent : purrit vulvovaginal. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fréquent : soif⁹; Investigations : fréquent : lipides sériques modifiés¹⁰, hémoglobine augmentée¹¹, urée sanguine augmentée¹². * Voir les sous-rubriques ci-après pour plus d'informations. ¹ Incluant : pollakiurie, impériosité miccionnelle, polyurie, volume urinaire augmenté et nycturie. ² Incluant : soif et polydipsie. ³ Les variations moyennes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement : LDL-C 5,3% et 8,4% versus 3,2% ; cholestérol total 2,3% et 5,7% versus 1,1% ; toutefois, elles étaient de 6,2% et 7,6% versus 1,9% pour le HDL-C. Pour les

triglycérides, les variations médianes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement de -3,9% et 1,7% versus 4,5%. ** La proportion de sujets ayant au moins une augmentation de l'hémoglobine > 2,0 g/dL était plus élevée dans les groupes ertugliflozine 5 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%, respectivement) par rapport au groupe placebo (0,6%). ¹⁴ La proportion de sujets présentant une augmentation d'urée sanguine > 50% et une valeur > LSN (limite supérieure à la normale) était numériquement plus élevée dans le groupe ertugliflozine 5 mg et plus élevée dans le groupe 15 mg (7,3% et 9,8%, respectivement) par rapport au groupe placebo (5,1%). **Description de certains effets indésirables** **Déplétion volumique** L'ertugliflozine induit une diurèse osmotique, qui peut réduire le volume intravasculaire et entraîner des effets indésirables liés à la déplétion volumique. Dans l'ensemble des études contrôlées versus placebo, l'incidence de survenue des événements indésirables liés à une déplétion volumique (déshydratation, étourdissements postaux, pré-syncope, syncope, hypotension et hypotension orthostatique) était faible (< 2%) et n'était pas particulièrement différente entre les groupes ertugliflozine et placebo. Dans les analyses en sous-groupe de l'ensemble plus vaste des études de Phase 3, l'incidence de survenue des déplétions volumiques était plus élevée chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients sous diurétiques du groupe ertugliflozine que dans le groupe comparateur (voir rubriques 4.2 et 4.4). Chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², l'incidence était de 5,1%, 2,6% et 0,5% respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le comparateur ; chez les patients ayant un DFGe entre 45 et < 60 mL/min/1,73 m², elle était respectivement de 6,4%, 3,7% et 0%. **Hypoglycémie** Dans le groupe des études contrôlées versus placebo, l'incidence des hypoglycémies documentées a été augmentée pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg (5,0% et 4,5%) par rapport au placebo (2,9%). Dans cette population, l'incidence des hypoglycémies sévères était de 0,4% dans chaque groupe. Lorsque l'ertugliflozine était utilisée en monothérapie, l'incidence des événements hypoglycémiques dans les groupes recevant l'ertugliflozine était de 2,6% dans les deux groupes et de 0,7% dans le groupe placebo. En ajout à la metformine, l'incidence des événements hypoglycémiques était de 7,2% dans le groupe ertugliflozine 5 mg, de 7,8% dans le groupe ertugliflozine 15 mg et de 4,3% dans le groupe placebo. Lorsque l'ertugliflozine était rajoutée à la metformine et comparé à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence des hypoglycémies était plus élevée avec le sulfamide hypoglycémiant (27%) qu'avec l'ertugliflozine (5,6% et 8,2% pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg, respectivement). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée recevant de l'insuline, un sulfamide hypoglycémiant ou du méglitinide en traitement de fond, les taux d'hypoglycémies documentées étaient de 36%, 27% et 36% respectivement pour l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5). **Acidocétose diabétique** Dans le cadre du programme clinique, une acidocétose a été identifiée chez 3 des 3 409 patients (0,1%) traités par l'ertugliflozine et 0,0% des patients traités par le comparateur (voir rubrique 4.4). Augmentation de la créatinine sérique/Diminution du débit de filtration glomérulaire et événements liés au système rénal Les augmentations du taux moyen de créatinine et les diminutions du DFGe moyen observées en début de traitement chez les patients recevant l'ertugliflozine étaient généralement transitoires en cas de poursuite du traitement. Les patients avec une insuffisance rénale modérée à l'inclusion présentaient des variations moyennes plus importantes sans retour aux valeurs initiales à la semaine 26 ; ces variations étaient réversibles après l'arrêt du traitement. Des effets indésirables liés au système rénal (par ex. lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, insuffisance rénale fonctionnelle aiguë) peuvent survenir chez les patients traités par l'ertugliflozine, en particulier ceux avec insuffisance rénale modérée, chez qui l'incidence d'événements indésirables liés au système rénal était respectivement de 2,5%, 1,3% et 0,6% sous ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo. **Mycoses génitales** Dans l'ensemble des trois essais cliniques contrôlés versus placebo, les mycoses génitales de la femme (par ex. candidose génitale, infection fongique génitale, infection vaginale, vulvite, candidose vulvo-vaginale, mycose vulvo-vaginale, vulvo-vaginite) sont survenues chez respectivement 9,1%, 12% et 3,0% des patients traités par l'ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg et placebo. Chez la femme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez respectivement 0,6% et 0% des femmes traitées par ertugliflozine et placebo (voir rubrique 4.4). Dans le même ensemble, les mycoses génitales de l'homme (par ex. balanite à Candida, balanoposthite, infection génitale, infection fongique génitale) étaient de 3,7%, 4,2%, et 0,4% respectivement chez les patients traités par l'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo. Les mycoses génitales de l'homme étaient plus fréquentes chez les individus non cirrhotiques. Chez l'homme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez 0,2% et 0% des hommes traités par l'ertugliflozine et le placebo, respectivement. Dans de rares cas, un phimosis a été rapporté et une circoncision a parfois été effectuée (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : en Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République slovaque : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en République de Hongrie : Nemzeti Gyógyszerbiztonsági Hatóság, H-1125 Budapest, République de Hongrie. Site internet: www.gyh.hu; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming 2, 00198 Roma, Italie. Site internet: www.aifa.gov.it; en Allemagne : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 11, 53175 Bonn, Allemagne. Site internet: www.bfberg.de; en Pays-Bas : Nederlandse Geneesmiddelenautoriteit (ZVG), Postbus 20854, 2500 LB Den Haag, Pays-Bas. Site internet: www.zvg.nl; en République tchèque : Státní ústřední úřad pro léčiva, Štefánská 48, 128 03 Praha 2, République tchèque. Site internet: www.uzel.cz; en République de Pologne : Urząd Rejestracji Leków, ul. Chałubińskiego 2, 01-652 Warszawa, Pologne. Site internet: www.urld.gov.pl; en République de Slovaquie : Slovenský úrad pre lieky, Štefánska 48, 802 02 Bratislava, République slovaque. Site internet: www.svl.gov.sk; en République de Corée du Sud : Korea Food & Drug Administration, 5F, 137, Sinjeong-ro, Yongsong-gu, Séoul, République de Corée du Sud. Site internet: www.mfds.go.kr; en République de Chine : National Medical Products Administration, 16/F, No. 15, Zhongyuan Road, Beijing, République de Chine. Site internet: www.nmpa.gov.cn; en République de Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adrs@afmps.be; en République de France : Agence Nationale de Sécurité Médicament et Santé, 5, Avenue du Président René Coty, 93201 St-Denis La Plaine, France. Site internet: www.ansm.solidarites-santé.gouv.fr; en Espagne : Agència de Seguretat i Eficàcia dels Medicaments i Sanitat, Plaça de Sant Jordi, 65, 08035 Barcelona, Espagne. Site internet: www.aemps.gub.es; en Italie : AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via Fleming

«Un patient libre face à un médecin libre»



Dans un brillant éditorial publié par MediQuality, notre confrère le Dr Claude Leroy, médecin exerçant à la fois en Belgique et en France, commentait l'exigence de présentation d'un pass sanitaire Covid-19 (attestant soit d'une vaccination complète, soit d'un test datant de moins de 72 heures) pour accéder à des soins non urgents en France.

En clair, explique l'auteur, *«les personnes refusant de se faire vacciner ou tester, ainsi que celles qui ne le seraient pas encore entièrement, se voient interdire les soins habituels».*

Et de s'interroger sur la mise en oeuvre pratique de cette mesure: *«Qui, à l'accueil d'un cabinet médical, peut décréter avec certitude qu'un patient est porteur d'une pathologie à caractère non urgent ? Et sur quelle base ?»* Les questions méritaient indubitablement d'être posées.

Reniement de principes

Si le serment d'Hippocrate n'a pas de valeur juridique, il n'en expose pas moins certains principes fondateurs du métier de médecin, rappelait le Dr Leroy, citant un extrait du Conseil National de l'ordre des médecins en France: *«Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. (...) Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. (...) Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.»*

Le Code français de la Santé publique (article R.4127-7) va d'ailleurs dans le même sens: *«Le médecin doit écouter, examiner, conseiller ou soigner avec la même conscience toutes les personnes quels que soient leur origine, leurs mœurs et leur situation de famille, leur appartenance ou leur non-appartenance à une ethnie, une nation ou une religion déterminée, leur handicap ou leur état de santé, leur réputation ou les sentiments qu'ils peuvent éprouver à leur égard.»*

L'Ordre des Médecins pointa l'incohérence de la mesure et le confrère Olivier Véran dût faire un pas en arrière. Et pourtant, il se trouva des édiles pour accoucher de telles mesures discriminatoires.

...

...

Au Luxembourg, le code de déontologie médicale serait également bafoué par une quelconque autorité qui prendrait des mesures analogues. Le code est en effet on ne peut plus clair dans son Article 10: «*Le médecin doit respecter le droit que possède toute personne de choisir librement son praticien. Il lui facilite l'exercice de ce droit. Il doit écouter, examiner avec correction et attention, conseiller ou soigner avec la même conscience professionnelle toute personne; toute forme de discrimination est proscrite.*»

Clivages et choix déontologiques

Ceci illustre l'un des principaux effets secondaires de la pandémie: le clivage croissant de la société. Les orientations prises dans les différents pays en ce qui concerne l'obligation vaccinale des soignants en sont la démonstration.

Au Grand-Duché, fait remarquable, le CHL a devancé le législateur, en décidant d'exiger une preuve de vaccination pour tout nouveau recrutement. Ce choix est clairement mû par une volonté de protection des patients, et est en cohérence avec la stratégie concomitante de réaffectation interne à des postes sans contact avec les patients, pour les travailleurs ayant préféré ne pas se faire vacciner.

La mesure était toutefois osée, car elle a dû mettre en balance l'incrimination potentielle de la responsabilité de la direction d'un hôpital (ne pas nuire potentiellement à un patient) et l'insécurité juridique tout aussi potentielle qui en découle (discrimination à l'embauche sur un critère spécifique à l'entreprise).

Pour cette raison, que l'on soutienne ou non l'obligation vaccinale des soignants, on ne peut en tout cas que reconnaître à la direction du CHL un réel courage politique.

Et reconnaître dans le même temps la sagesse de la Ministre de la Santé, observant «le choix de l'entreprise», sans pour autant envisager d'emblée sa généralisation.

Cette conclusion justifie le titre en exergue de cet éditto, en référence au principe souvent rappelé par le Collège Médical: «*Un patient libre face à un médecin libre*», dans le respect des dispositions déontologiques et légales.

Dr Eric Mertens



Letz be healthy à disposition de vos patients, dans votre salle d'attente?
Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?
Un service offert gratuitement au corps médical,
sur simple mail à: info@connexims.lu



ENCAISSEZ FACILEMENT VOS HONORAIRES À DISTANCE

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

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

worldline.com
six-payment-services.com

La migraine
gêne aussi
votre quotidien ?

En 30 minutes,
Excedryn commence
à soulager la
douleur provoquée
par la migraine.



Tenez tête à la migraine

Excedryn est un médicament. Ne pas utiliser plus de 3 jours sans avis médical. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 18 ans, en cas d'hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou durant la grossesse. Ne pas utiliser avec d'autres médicaments à base d'acide acétylsalicylique ou de paracétamol. Lisez attentivement la notice. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a.

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies. © 2021 GSK group of companies or its licensor PM-LU-XCDRN-21-00001

Sommaire

13



CLIN D'OEIL

Pour Céline, les années ont passé

14



ACTU

Recrudescence des infections à hantavirus de type Puumala ?

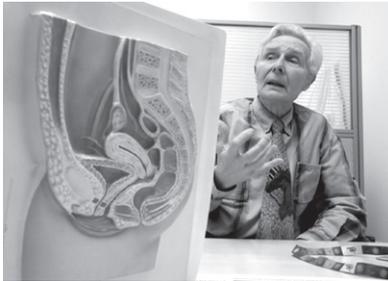
16



MEETING

Dr Pietro Spennacchio
Chirurgie de la cheville, de l'épaule et du genou: réflexions diagnostiques et thérapeutiques

20



GYNÉCO

Dr Jean-Pierre Ragage
Comprendre l'endométriose

25



REGULATORY

Visite guidée du RCP
Tout ce qu'il faut savoir sur le Résumé des Caractéristiques du Produit

34



RECHERCHE

Participation des Hôpitaux Robert Schuman à la cohorte TRANSCOV

36



RECHERCHE

Etude AURORA: vers une meilleure compréhension des changements moléculaires à l'origine du cancer du sein métastatique

41



HISTOIRE DE LA MÉDECINE ..

Survivances romaines ⁽¹⁾

44



PSYCHIATRIE

Dr Paul Rauchs
Les dépressions graves

49



SORTIES

The Abba Story, Arcimboldo,
Home & Living Expo

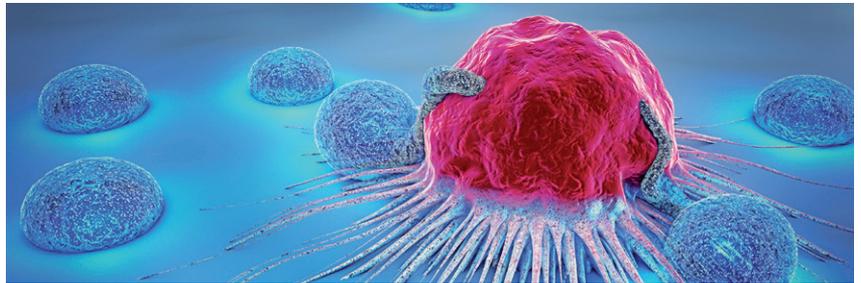
50



PROFESSION

Profitez au maximum de vos
réunions médicales en Suisse

52



CONGRESS ASCO

- Cancer du sein métastatique: les inhibiteurs de CDK4/6 persistent et signent
- CBNPC en stade précoce: ajouter l'immunothérapie à la chimiothérapie en néo-adjuvant ?
- Cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR: immunothérapie ou chimiothérapie ?

58



CONGRESS ADA

- Prévention du diabète: ce soir, on mange Végan ou Méditerranéen ?
- Hospitalisations toutes causes confondues: intérêt des iSGLT2 en «real life»
- L'usage de la CGM par les prestataires de soins, suffisant chez le patient âgé atteint de DT2 sous insuline ?

62

CARTOON

mediQuality
from Medscape

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

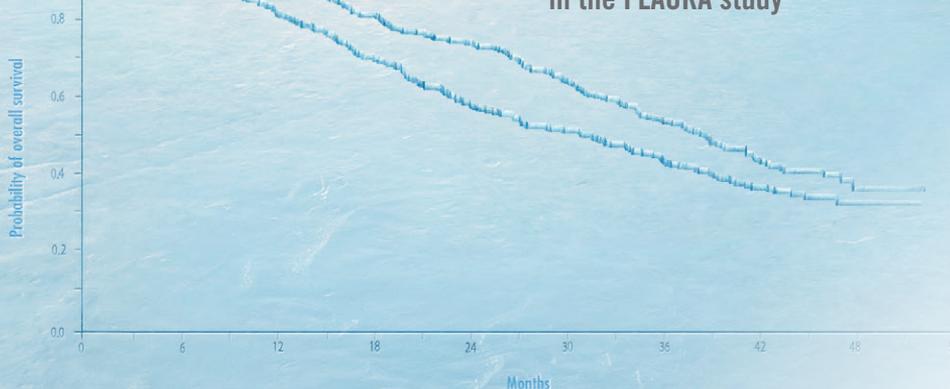
Prix hôpital
80 mg x 30 cp €6.100
40 mg x 30 cp €6.100

IN ADVANCED EGFR^m NSCLC
FIRST-LINE TAGRISSO[®]

GROUNDBREAKING PFS AND OVERALL SURVIVAL



38.6 vs 31.8
months median OS
for gefitinib/erlotinib ($P=0.0462$)
in the FLAURA study*



NS.ID.XL-1587-Revision date 10/2020-LB

*Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFR^m advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis [oral presentation]. Presented at: European Society of Medical Oncology; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract LBA5.


TAGRISSO[®]
osimertinib

INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés, TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** TAGRISSO 40 mg, comprimé. Chaque comprimé contient 40 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). TAGRISSO 80 mg, comprimé. Chaque comprimé contient 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). Exipient à effet notoire: Ce médicament contient 0,3 mg de sodium par comprimé de 40 mg et 0,6 mg de sodium par comprimé de 80 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Comprimé pelliculé (comprimé). TAGRISSO 40 mg, comprimé. Comprimé beige, de 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 40 » sur une face et lisse sur l'autre. TAGRISSO 80 mg, comprimé. Comprimé beige, de 7,25 x 14,5 mm, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 80 » sur une face et lisse sur l'autre. **4. INFORMATIONS CLINIQUES.**

N° national	Conditionnement	Prix (€)
810577	TAGRISSO 40 mg, 30 cprs	6100,00
810581	TAGRISSO 80 mg, 30 cprs	6100,00

4.1 Indications thérapeutiques. TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans : • le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) – (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). • le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices EGFR. • le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement par TAGRISSO doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée, le statut tumoral EGFR doit être déterminé (dans des échantillons tumoraux pour le traitement adjuvant et des échantillons tumoraux ou plasmatiques en situation localement avancée ou métastatique) en utilisant une méthode d'analyse validée (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Posologie.** La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour. Les patients en situation adjuvante doivent être traités jusqu'à récidive de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une durée de traitement supérieure à 3 ans n'a pas été étudiée. Les patients atteints d'un cancer du poumon localement avancé ou métastatique doivent être traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. En cas d'oubli d'une prise de TAGRISSO la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose. TAGRISSO peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure. **Adaptations posologiques.** Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour. Les recommandations de réduction de la posologie en cas d'effets indésirables figurent dans le Tableau 1. **Tableau 1. Adaptations de posologie recommandées pour TAGRISSO. [Organe cible : Effet indésirable :**

Modification de la dose] : **Poumons :** Effet indésirable^a : Pneumopathie interstitielle diffuse /pneumopathie inflammatoire. Modification de la dose : Arrêt du traitement par TAGRISSO (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Cœur :** Effet indésirable^b : Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts. Modification de la dose : Interrompre le traitement par TAGRISSO jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement à une dose réduite (40 mg) ; Effet indésirable^c : Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie grave. Modification de la dose : Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. **Autres :** Effet indésirable^d : Effet indésirable de grade 3 ou plus. Modification de la dose : Interruption du traitement par TAGRISSO jusqu'à 3 semaines ; Effet indésirable^e : Si amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines. Modification de la dose : Reprendre le traitement par TAGRISSO à la même dose (80 mg) ou à une dose inférieure (40 mg) ; Effet indésirable^f : Si absence d'amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines. Modification de la dose : Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. ^a Remarque : L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 4.0. ECG : Electrocardiogramme ; QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque. **Populations particulières.** Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique du patient (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance hépatique.** En se fondant sur des études cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de population, aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite normale supérieure (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) > LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT). La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, l'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale.** D'après des études cliniques et une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine (CLR) inférieure à 15 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Ce médicament est administré par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché. Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, le comprimé peut dans un premier temps être dispersé dans 50 ml d'eau non gazeuse. Le comprimé doit être mis, sans être écrasé, dans l'eau, remué jusqu'à dispersion et la dispersion obtenue immédiatement bue. Un demi-verre d'eau additionnel doit être ajouté afin de s'assurer qu'aucun résidu ne reste et être ensuite immédiatement bu. Aucun autre liquide ne doit être ajouté. Si une administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le même processus que décrit précédemment doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 ml pour la dispersion initiale et de 15 ml pour le rinçage des résidus. Les 30 ml de liquide obtenu doivent être administrés conformément aux instructions du fabricant de la sonde nasogastrique avec des rinçages appropriés à l'eau. La dispersion et les résidus doivent être administrés au plus tard 30 minutes après avoir mis le comprimé dans l'eau. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. Le millepertuis ne doit pas être utilisé en association avec TAGRISSO (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **4.4 Effets indésirables.** **Résumé du profil de tolérance.** **Études chez les patients présentant un CBNPC positif pour une mutation EGFR.** Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à TAGRISSO de 1479 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules positif pour une mutation EGFR. Ces patients ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans trois études randomisées de Phase 3 (ADAURA, FLAURA et FLAURA, première ligne et AURA3, deuxième ligne uniquement), deux études mono-bras (AURA1 et AURA2, deuxième ligne ou plus), et une étude de Phase 1 (AURA1, première ligne ou plus) (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (47 %), les rashs (45 %) les périonyx (33 %), les sécheresses cutanées (32 %) et les stomatites (24 %). L'incidence des effets indésirables de grades 3 et grade 4 survenus dans les études était respectivement de 10 % et 0,1 %. Chez les patients traités par TAGRISSO à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 3,4 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,8 % des patients. Les patients avec des antécédents médicaux de PID, PID médicamenteuse, pneumopathie radique ayant reçu un traitement par des stéroïdes, ou les patients avec une PID cliniquement active ont été exclus des études cliniques. Les patients avec des anomalies cliniquement significatives du rythme et de la conduction cardiaque, tels que mesurés par un électrocardiogramme (ECG) au repos (p. ex. intervalle QTc supérieur à 470 msec) ont été exclus de ces études. La FEVG des patients a été évaluée à l'inclusion puis toutes les 12 semaines. Liste tabulée des effets indésirables. Les effets indésirables ont été répartis par catégorie de fréquence dans le Tableau 2 en se basant, lorsque c'est possible, sur l'incidence des événements indésirables comparables survenus chez les 1479 patients atteints d'un CBNPC et positifs à une mutation EGFR qui ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans les études ADAURA, FLAURA, AURA3, AURA2 et AURA1. Les effets indésirables sont présentés selon la classification par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention CIOMS III et est définie de la manière 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) ; indéterminé (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les études ADAURA, FLAURA et AURA [SOC MedDRA : Terme MedDRA : Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE]^b :**

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Terme MedDRA : Diminution de l'appétit ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (19 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 1,1 %. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Terme MedDRA : Epistaxis ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (5 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0 %. Terme MedDRA : Pneumopathie interstitielle diffuse^c ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (3,7 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 1,1 %. **Affections gastro-intestinales :** Terme MedDRA : Diarrhée ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (47 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 1,4 %. Terme MedDRA : Stomatite^d ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (24 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0,5 %. **Affections oculaires :** Terme MedDRA : Kératite ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,7 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0,1 %. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Terme MedDRA : Rash^e ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (45 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0,7 %. Terme MedDRA : Périonyx^f ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (33 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0,4 %. Terme MedDRA : Sécheresse de la peau^g ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (32 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0,1 %. Terme MedDRA : Prurit^h ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (17 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0,1 %. Terme MedDRA : Alopecieⁱ ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (4,6 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0 %. Terme MedDRA : Urticaire ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (1,9 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0,1 %. Terme MedDRA : Syndrome d'érythrodermie palmaire-plantaire ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (1,7 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0 %. Terme MedDRA : Erythème polymorphe^j ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,3 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0 %. Terme MedDRA : Vasculite cutanée^k ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,3 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0 %. Terme MedDRA : Syndrome de Stevens-Johnson^l ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Rare (0,02 %). **Investigations :** Terme MedDRA : Allongement de l'intervalle QTc^m ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,8 %). **Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE)ⁿ :** Terme MedDRA : Diminution du nombre de leucocytes^o ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (65 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 1,2 %. Terme MedDRA : Diminution du nombre de lymphocytes^p ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (62 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 6,1 %. Terme MedDRA : Diminution du nombre de plaquettes^q ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (53 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 1,2 %. Terme MedDRA : Diminution du nombre de neutrophiles^r ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Très fréquent (33 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 3,2 %. Terme MedDRA : Augmentation de la créatinémie^s ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)^a selon la convention CIOMS : Fréquent (9 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE)^b : 0 %. ^a Il s'agit de données groupées des études ADAURA, FLAURA et AURA (AURA3, AURA2 et AURA1) ; seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO dans le cadre du traitement qui leur a été attribué sont résumés.

^b Classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des EI (NCI CTCAE/CTC), version 4.0. ^c Inclut : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire. ^d 5 événements de grade 5 (fatals) selon la classification CTCAE ont été rapportés. ^e Inclut : ulcération buccale, stomatite. ^f Inclut : anomalie de l'épithélium cornéen, érosion de la cornée, kératite, kératite ponctuée. ^g Inclut : acné, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption médicamenteuse, érythème, folliculite, pustule, rash, rash érythémateux, rash folliculaire, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash pustuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux, érosion cutanée. ^h Inclut : anomalies du lit unguéal, infection du lit unguéal, inflammation du lit unguéal, coloration anormale des ongles, anomalies au niveau des ongles, dystrophie unguéale, infection unguéale, pigmentation des ongles, striures unguéales, toxicité unguéale, onychalgie, onychochlasie, onycholyse, onychomadèse, onychomalacie, périonyx. ⁱ Inclut : sécheresse cutanée, eczéma, fissures cutanées, xérodermite, xérose. ^j Inclut : prurit des paupières, prurit, prurit généralisé. ^k Cinq des 1479 patients inclus dans les études ADAURA, FLAURA et FLAURA ont présenté un érythème polymorphe. Des cas d'érythème polymorphe ont également été rapportés après commercialisation, incluant 7 signalements provenant d'une étude de surveillance post-commercialisation (N = 3578). ^l Fréquence estimée. La limite supérieure de l'IC 95 % pour l'estimation ponctuelle est 3/1142 (0,3%). ^m Un événement a été rapporté dans une étude post-commercialisation et la fréquence a été déduite des études ADAURA, FLAURA, AURA et de l'étude post-commercialisation (N=5057). ⁿ Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTcF > 500 msec. ^o Représente l'incidence des résultats de laboratoire, et non pas des événements indésirables rapportés. **Description d'effets indésirables sélectionnés.** **Pneumopathie interstitielle diffuse (PID).** Dans les études ADAURA, FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 11 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,6 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,5 % chez les patients non asiatiques. Le délai médian de survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse était de 84 jours (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Allongement de l'intervalle QTc.** Sur les 1479 patients des études ADAURA, FLAURA et AURA traités par TAGRISSO 80 mg, 0,8 % des patients (N = 12) ont présenté un QTc supérieur à 500 msec, et 3,1 % des patients (N = 46) ont présenté une augmentation de plus de 60 msec par rapport au QTc de référence. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique portant sur TAGRISSO a prédit une augmentation concentration-dépendante de l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme en relation avec l'intervalle QTc n'a été rapporté dans les études ADAURA, FLAURA et AURA (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Effets gastro-intestinaux.** Dans les études ADAURA, FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 47 % des patients parmi lesquels 38 % étaient des événements de grade 1, 7,9 % de grade 2 et 1,4 % de grade 3 ; aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 0,3 % des patients et une interruption du traitement chez 2 %. Quatre événements (0,3 %) ont conduit à un arrêt. Dans ADAURA, FLAURA et AURA3, le délai médian de survenue était de 22 jours, 19 jours et 22 jours, respectivement, et la durée médiane des événements de grade 2 était de 11 jours, 19 jours et 6 jours, respectivement. **Événements hématologiques.** Chez les patients traités par TAGRISSO, les nombres médians de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont diminué en début de traitement, ils se sont stabilisés avec le temps puis sont restés au-dessus de la limite inférieure de la normale. Des événements indésirables de type leucopénie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie ont été rapportés ; la plupart de ces événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement. **Personnes âgées.** Dans ADAURA, FLAURA et AURA3 (N = 1479), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 12 % étaient âgés de 75 ans et plus. Comparé aux sujets plus jeunes (< 65 ans), les personnes âgées de > 65 ans ont rapporté davantage d'effets indésirables ayant conduit à des modifications de dose du médicament à l'étude (interruption du traitement ou diminution de dose) (16 % versus 9 %). Les types d'événements indésirables rapportés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (13 % versus 8 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de Phase 2 AURA. **Poids faible.** Les patients avec un faible poids (< 50 kg) recevant TAGRISSO 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables de grade ≥ 3 (46 % versus 31 %) et d'allongement du QTc (12 % versus 5 %) que les patients avec un poids plus important (≥ 50 kg). **Déclaration des effets indésirables suspects.** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou. Site internet : www.notifierunefetindesirable.be, e-mail : andc@afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/16/1086/001 40 mg 30 comprimés pelliculés ; EU/1/16/1086/002 80 mg 30 comprimés pelliculés ; EU/1/16/1086/003 40 mg 28 comprimés pelliculés ; EU/1/16/1086/004 80 mg 28 comprimés pelliculés. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 05/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Pour Céline, les années ont passé

Ce n'est pas sans fierté, ni sans un pincement au coeur, que l'on voit partir vers une nouvelle carrière une collaboratrice que l'on a vue croître. Après huit années consacrées à Semper Luxembourg, Céline Buldgen rejoint en effet aujourd'hui une grande institution luxembourgeoise... où bon nombre d'entre vous la retrouveront sans aucun doute.

C'est dans notre numéro 50 que Céline fera sa première apparition auprès de nos lecteurs.

Dès le numéro suivant, *Semper Luxembourg* devait à Céline la rubrique **Connexions**, avec pour leitmotiv d'offrir une meilleure visibilité aux associations de patients, groupements, associations professionnelles...

De numéro en numéro, Céline rencontrera bien des acteurs souvent méconnus oeuvrant à l'avancée de la multidisciplinarité au Grand-Duché de

Luxembourg. Vous êtes nombreux à avoir témoigné votre intérêt pour cette rubrique. Pour ce rôle d'ambassadrice de *Semper Luxembourg*, merci Céline.

Deux ans plus tard, Céline décidait de s'engager à mes côtés pour le lancement de *Letz be healthy*. Après avoir présenté aux lecteurs de *Semper Luxembourg* les aspirations des associations de patients et des professions paramédicales, Céline présentera aussi aux lecteurs de *Letz be healthy* les engagements et les développements des professionnels de la santé.



Pour avoir fait si bien le lien entre tous, merci Céline.

Au fil des années, Céline réalisera des interviews et des couvertures de réunions de plus en plus pointues, de plus en plus fouillées, toujours appréciées par les intervenants, les orateurs et les lecteurs de *Semper Luxembourg*.

Pour toutes ces raisons, mais aussi pour la belle personne que tu es, c'est avec une profonde sincérité que je tiens, Céline, à t'exprimer mon immense reconnaissance pour le travail accompli au cours de ces années passées ensemble.

*Eric, au nom de tes collègues
Françoise, Nathalie, Micheline,
Roseline, Sandrine & Arnaud*



Nouveau dans ce numéro:
QUIZ en collaboration avec la DPM
Ne manquez pas de participer au quiz en ligne proposé en page 30.
A la clé: une visite guidée de la DPM en décembre 2021, avec une présentation de ses activités, ainsi qu'un cours de pharmacovigilance avec remise de certificat.

Recrudescence des infections à hantavirus de type Puumala ?

Vingt-et-un cas d'infections virales à hantavirus sérotype Puumala ont été confirmés depuis Avril 2021 par le Laboratoire National de la Santé. La médiane d'âge des patients est de 47 ans avec un ratio de 2,5 hommes pour une femme. Un patient habite en France et la majorité des autres résident dans les cantons ruraux de l'est et du nord du Luxembourg.

*Dr François HUSSENET, Dr Trung Nguyen NGUYEN
Service de Virologie-Sérologie, Laboratoire National de la Santé*

Quatre espèces d'hantavirus (famille des *Bunyaviridae*) sont présentes sur le continent européen: le virus Puumala, le virus Seoul, le virus Dobrava-Belgrade et le virus Tula.

Le virus Puumala est plus particulièrement impliqué dans les hantaviroses de l'ouest européen. Ainsi, il est régulièrement responsable de foyers épidémiques tant au Luxembourg comme en 2005, 2012 que dans les pays limitrophes comme récemment en France dans les départements du Jura et du Doubs (16 cas en Avril 2021).

La transmission du virus s'effectue essentiellement via l'inhalation d'excreta ou de sécrétions contaminées de rongeurs infectés. Le réservoir est le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*) qui vit en forêt ou bordure de forêts et bâtiments avoisinants.

La dynamique des populations de rongeurs et de la dynamique de circulation du virus chez ces rongeurs expliquent certainement les variations d'incidence d'année en année et de mois en mois (pic saisonnier à la fin du printemps et automne). Aucune transmission interhumaine n'a été décrite à ce jour.

Comme les autres espèces d'hantavirus, le virus Puumala provoque une

fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR).

Après une incubation d'une semaine à deux mois, la symptomatologie est très variable et peut comprendre une fièvre, des douleurs abdominales intenses, un dysfonctionnement rénal et parfois des signes oculaires de type troubles de l'accommodation, myopie, photophobie...

Les manifestations hémorragiques sont rares en dehors d'une hématurie. En cas d'insuffisance rénale aiguë, le recours à une hémodialyse peut être nécessaire. Les perturbations biologiques sont un syndrome inflammatoire, une thrombopénie périphérique, une protéinurie et une cytolysé hépatique modérée. Le traitement est symptomatique et la mortalité de la FHSR liée au virus Puumala est de l'ordre de 0,5%.

Le diagnostic biologique d'une infection à hantavirus est essentiellement sérologique car la détection du génome viral par RT-PCR n'est généralement positive qu'en début de maladie. Le service de Virologie-Sérologie du LNS effectue la détection des anticorps par technique immunoblot en utilisant des antigènes recombinants de la protéine de nucléocapside des différentes espèces d'hantavirus.



Les IgM sont décelables dès les premiers jours du syndrome fébrile et peuvent persister plusieurs mois tandis que les IgG apparaissent quelques jours après les IgM et sont présentes à vie en cas d'infections passées. Une sérologie négative en début d'infection ou des IgM isolées sur un sérum initial doit conduire, en cas de suspicion clinique, à prélever un second échantillon deux semaines après, afin de rechercher une apparition ou une augmentation du taux d'anticorps.

A noter que les infections virales de type Hanta sont à notification obligatoire au Luxembourg depuis 2004.

Extrait du communiqué de presse de la Direction de la Santé du 21 juillet 2005

Activités à risque

Les activités à risque sont liées au mode de contamination par inhalation:

- professions ou activités dans le secteur forestier, agricole ou du bâtiment, travail du bois en forêt,
- travaux de terrassement,
- travaux de nettoyage de locaux inhabités (granges, hangars, maisons de week-end, etc.).



Il est recommandé aux personnes qui s'adonnent aux activités précitées ainsi qu'à celles qui constatent la présence de nombreux rongeurs, de respecter les consignes suivantes:

Afin d'éviter le contact avec les excréments de rongeurs pouvant contenir des hantavirus, il est recommandé de:

- mettre un pansement sur toute blessure avant de manipuler du bois ou de travailler la terre en bordure de forêt,
- mettre des gants de caoutchouc ou de latex pour manipuler des ron-

«Les infections virales de type hantavirus sont à notification obligatoire au Luxembourg depuis 2004.»

geurs morts ou vivants ou leurs nids.

Afin d'éviter l'inhalation de virus, il est recommandé:

- en forêt ou en bordure de forêt de mettre éventuellement un masque ou, du moins, se mettre dos au vent pour manipuler du bois ou de la terre,
- d'éviter de rentrer dans des locaux fermés en forêt ou en bordure de forêt,
- d'aérer et d'asperger d'eau (ou mieux de désinfectant ou d'eau de javel) avant de balayer dans des locaux ayant été fermés longtemps, susceptibles d'avoir abrité des rongeurs (de préférence, utiliser l'aspirateur plutôt que le balai).

Par ailleurs, il est rappelé que la dératisation régulière permet d'éviter la contamination dans les maisons. Deux techniques de dératisation peuvent être utilisées:

- appâts empoisonnés pour campagnols (vendus dans les jardinerias) présentés en tas de 20 à 30 grammes dispersés le long des murs et renouvelés tant qu'ils sont consommés,
- pièges (tapettes classiques) appâtés avec un morceau de carotte,
- quelle que soit la méthode em-

ployée, il est important de manipuler les cadavres avec des gants de caoutchouc. Le mieux est ensuite de les brûler ou de les mettre dans un sac plastique avant de les jeter à la poubelle.

Quelques mesures simples permettent également d'éviter que les campagnols ne rentrent dans les maisons :

- placer la nourriture dans des endroits inaccessibles aux rongeurs,
- empêcher l'accès des rongeurs dans les habitations en bouchant les ouvertures,
- éliminer les abris utilisables par les rongeurs.

A retenir

L'hantavirose de type Puumala peut potentiellement conduire à l'hospitalisation du patient. Son diagnostic doit être évoqué en cas d'activités à risque d'autant plus que le Luxembourg représente régulièrement une zone d'endémie.

La restriction des contacts avec les rongeurs, avec leurs sécrétions et/ou excréments et le contrôle des populations de rongeurs restent les bases fondamentales de la prévention. ■

DIAMICRON[®] 60mg
gliclazide





Chirurgie de la cheville, de l'épaule et du genou: réflexions diagnostiques et thérapeutiques

Le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) organisa le 19 mai 2021 un webinaire intitulé «Quoi de neuf en chirurgie orthopédique?». Parmi les sujets traités, revenons sur deux thématiques intéressantes: l'instabilité de la cheville et de l'épaule, et les lésions du ligament croisé antérieur du genou. L'occasion d'aborder plus en détail les difficultés diagnostiques, les propositions thérapeutiques ou encore les risques de récurrence de ces pathologies orthopédiques.

Céline Buldgen

Lors de son exposé, le Dr Pietro Spennacchio, chirurgien orthopédiste au CHL, a tenu à partager de façon claire et simple les réflexions qui se cachent derrière les propositions thérapeutiques faites aux patients souffrant d'une instabilité de la cheville et de l'épaule.

Instabilité chronique de l'épaule

L'articulation de l'épaule est l'articulation la plus mobile de l'appareil locomoteur mais elle est aussi la plus vulnérable. La stabilité de l'épaule étant toujours sacrifiée au détriment de la

mobilité, la luxation de l'épaule est donc la luxation la plus fréquente du système musculo-squelettique.

Luxation antérieure de l'épaule

La luxation antérieure de l'épaule se produit le plus souvent suite à une abduction forcée et une rotation externe de l'épaule lors de la pratique de nombreuses disciplines sportives, et surtout lorsqu'il y a un contact avec l'adversaire. Dr Pietro Spennacchio: «L'un des symptômes cliniques que l'on peut facilement observer est une modifica-

tion du profil cutané liée à la luxation de l'épaule. La conséquence anatomopathologique que l'on voit quasi systématiquement (jusqu'à 100% des cas cliniques), après une première luxation antérieure de l'épaule, est une lésion de Bankart.»

Le traitement de l'instabilité antérieure post-traumatique de l'épaule repose sur deux éléments:

1. La réduction de la luxation GH (véritable urgence médicale).
2. La mise en place d'un traitement conservateur avec une immobilisation de l'épaule pendant 3-4 semaines en vue d'obtenir une guérison des lésions de la capsule ligamentaire ainsi qu'une récupération de la mobilité articulaire et un renforcement des stabilisateurs musculaires.

Dans les 2 ans qui suivent le traumatisme, la récurrence est très élevée chez un patient jeune/actif. On sait également

que, dans 13-96% des cas (tous les âges confondus), il existe une évolution rapide vers une instabilité chronique et une limitation des activités sportives et professionnelles. «Lorsque le premier épisode a eu lieu entre l'âge de 15 et 20 ans, 86,6% des patients ont une récurrence dans les 5 ans qui suivent le premier épisode, et si le premier épisode a eu lieu avant 30 ans, 80% des patients ont une récurrence dans les 4 ans.», précise le Dr Pietro Spennacchio. «Nous pouvons heureusement réduire de façon significative les taux de récurrence en utilisant des traitements arthroscopiques non invasifs. Ce type de chirurgie est associé à un taux de récurrence qui ne dépasse jamais les 19% après un premier épisode de luxation de l'épaule. Un traitement conservateur par immobilisation est quant à lui associé à un taux de récurrence qui n'est jamais inférieur à 56%. On peut donc en conclure que le traitement chirurgical du premier épisode de luxation antérieure de l'épaule permet une réduction significative des récurrences et prévient de façon plus efficace le développement d'une instabilité chronique comparativement aux traitements conservateurs.», ajouta-t-il.

Instabilité chronique de la cheville

L'instabilité chronique de la cheville peut être définie comme une sensation subjective permanente d'insécurité et de manque de confiance en sa propre cheville associée ou non à des entorses récidivantes. Elle entraîne une limitation/interruption des activités sportives et a un impact sur la qualité de vie de la personne.

L'instabilité chronique de la cheville résulte très souvent d'une lésion du complexe ligamentaire antérolatéral après une entorse en supination forcée de l'arrière-pied.

Entorse de cheville

Environ 50% des patients se plaignent de symptômes et de limitations fonctionnelles résiduelles 18 mois après un premier épisode d'instabilité. Un bon

encadrement diagnostique et thérapeutique du premier épisode d'entorse est une étape fondamentale pour prévenir l'évolution vers une instabilité dite chronique. «L'encadrement diagnostique va permettre de distinguer les lésions stables des lésions instables. Une lésion stable (étirement ligamentaire) n'est en effet pas égale à une lésion instable (rupture plus ou moins étendue de la structure capsuloligamentaire). L'examen objectif de la cheville (à J+3-5) constitue donc l'outil diagnostique de référence entre ces deux types de lésions qui requièrent des attitudes thérapeutiques complètement différentes. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de faire un examen (IRM, arthroscanner...) pour évaluer la nature stable ou instable d'une telle lésion.», indiqua le Dr Pietro Spennacchio.

Rupture ligamentaire aiguë de la cheville

La lésion ligamentaire aiguë du complexe antérolatéral n'est pas une indication chirurgicale stricte. Par conséquent, le traitement chirurgical aigu est uniquement recommandé dans des cas sélectionnés d'athlètes professionnels ou de lésions associées (fractures, lésions ostéocondrales, tendons fibulaires, lésions de la syndesmo).

Dr Pietro Spennacchio: «Des études sont en cours pour définir un modèle prévisionnel de risque par rapport au développement d'une instabilité chronique de la cheville. L'objectif de ce modèle prévisionnel est de pouvoir traiter rapidement les patients sans devoir les engager dans un traitement conservateur qui a une trop grande probabilité de mener à un échec thérapeutique. En cas d'instabilité de la cheville, la chirurgie est réservée uniquement aux cas chroniques avérés pour lesquels les traitements conservateurs de la lésion aiguë n'ont pas abouti de façon satisfaisante. Or, on sait que la chirurgie des stabilisations ligamentaires de la cheville est une chirurgie efficace puisqu'elle permet

une diminution significative des symptômes d'instabilité et une amélioration de la performance sportive après réparation chirurgicale du complexe ligamentaire. Aujourd'hui, la transition se fait de plus en plus vers des techniques de stabilisation arthroscopique de la cheville, à l'instar de ce qui se fait depuis de nombreuses années déjà dans le traitement de l'instabilité du genou et de l'épaule.»

Take home messages

- La stabilisation antérieure par arthroscopie d'un premier épisode aigu de luxation antérieure de l'épaule chez un patient jeune/actif est un choix thérapeutique evidence-based.
- Une entorse de cheville n'est pas toujours un événement à résolution spontanée complète.
- La prise en charge chirurgicale de l'instabilité de cheville se fait de plus en plus par voie arthroscopique.

Lésions ligamentaires du genou

«Les ralentis des images de sports professionnels nous ont aidé à mieux comprendre et à mieux appréhender le mécanisme lésionnel des lésions du ligament croisé antérieur (et des lésions associées comme le ménisque ou les ligaments collatéraux) où il s'agit bien souvent de «subluxation» du genou au moment de la survenue de ces lésions.», expliqua d'emblée le Pr Romain Seil, chirurgien orthopédiste au CHL.

Lésions du ligament croisé antérieur

Les lésions du ligament croisé antérieur ne sont pas rares. En France, l'incidence est de 120.000 ruptures/an pour 44.000 reconstructions/an, tandis qu'au Luxembourg, 1.100 ruptures ont lieu par an pour 400 reconstructions chaque année.

Dans la plupart des cas, le diagnostic clinique n'est pas si évident à poser



au départ. En effet, moins de 20% de diagnostic sont réalisés lors de la première consultation. Le nombre moyen de consultations nécessaires est de 3 pour établir le bon diagnostic, tandis que le retard diagnostique est d'environ 3 mois.

Le diagnostic repose sur différents éléments:

- **Une anamnèse:**
 - Type d'accident ?
 - (In)direct ?
 - Vitesse ?
 - Bruit ?
- **Un examen clinique** lors duquel il faut évaluer:
 - La mobilité du patient.
 - La présence d'un hématome et/ou d'un épanchement.
 - La laxité.
- **Des radiographies.** Pr Romain Seil: «Des radiographies de face et de profil du genou permettront bien souvent d'identifier les lésions pathognomoniques (invulsion de la tête de la fibule...). Les IRM sont également essentielles, non seulement pour faire le diagnostic de la lésion du LCA mais également pour appréhender les lésions associées qu'elles soient sous forme méniscale ou collatérale. La laximétrie est également importante à mesurer. Cet examen peut être parfois difficile à réaliser dans les cas aigus, mais dans les cas chroniques, il est requis et utilisé de manière standardisée.»

- **L'épidémiologie.** Chez les femmes, les lésions du ligament croisé antérieur surviennent généralement avant l'âge de 20 ans ou après 35 ans. Chez les hommes, ce type de traumatisme se produit majoritairement entre l'âge de 15 ans et 30 ans. Chez les jeunes patients, une opération chirurgicale est réalisée dans 9 cas sur 10. Pour les patients plus âgés, la chirurgie est pratiquée dans environ 60% des cas.

Quand opérer ?

Pour ce type de traumatisme, il s'agit rarement d'une urgence sauf en cas de blocage mécanique. «Nous devons nous assurer de faire un diagnostic complet de la lésion du ligament croisé antérieur, y compris des lésions associées. Il faut pouvoir aider nos patients à récupérer la mobilité de leur genou et à diminuer leur douleur. Nous devons ensuite revoir le patient pour confirmer ou infirmer l'indication chirurgicale. Enfin, il faut toujours veiller à ne jamais opérer un genou raide et douloureux.», expliqua le Pr Romain Seil.

On distingue différents types de greffes:

- Tendon rotulien (5%)
- Ischiojambiers (50%)
- Quadriceps (45%): sportifs ambitieux et plus, excellentes qualités biomécaniques, prélèvement mini-invasif, rééducation rapide.

Dans tous les cas, il sera nécessaire de toujours choisir le type de tendon se-

lon le profil du patient et chaque cas clinique.

Lors de l'opération chirurgicale, le chirurgien est souvent amené à réparer des lésions associées. «Dans ma pratique quotidienne, je répare des lésions méniscales dans plus de 3 cas sur 4. D'autres types de chirurgie peuvent également être réalisés, notamment une ténodèse latérale extra-articulaire surtout chez les patients à haut risque de rupture itérative, une greffe cartilagineuse, une reconstruction collatérale postéromédiale ou -latérale, voire une ostéotomie tibiale.», précisa le Pr Romain Seil.

Les lésions multiligamentaires

Les lésions multiligamentaires ne sont pas si rares, et sont souvent méconnues, avec des conséquences qui sont parfois dramatiques. Là aussi, il est important de faire un diagnostic précoce et complet. Pr Romain Seil: «La communauté chirurgicale a fait d'énormes progrès chirurgicaux au cours de ces dernières années en vue de permettre le plus souvent possible un retour des patients à leurs activités de la vie quotidienne et sportive. La chirurgie du ligament croisé postérieur et la reconstruction postéromédiale sont des techniques chirurgicales très complexes qui requièrent souvent un entraînement de longues années avant de pouvoir les pratiquer en toute sécurité et de manière reproductible.» ■

L'instabilité rotulienne

- Souvent méconnue et sous-estimée.
- Amène souvent à une arthrose à long terme et à des problèmes fonctionnels avec des luxations à répétition chez les jeunes patients.
- Diagnostic précoce et complet.
- Enormes progrès chirurgicaux: gestes combinés (plastie du ligament patellofémoral) ou gestes rares et combinés (trochléoplastie arthroscopique et plastie du ligament patellofémoral).
- Retour aux activités de la vie quotidienne et sportive le plus souvent possible.

La rééducation de l'instabilité rotulienne a beaucoup évolué ces dernières années en parallèle avec l'évolution technologique chirurgicale. Elle est devenue individuelle et basée sur des critères fonctionnels. Un contrôle qualité (une évaluation biomécanique par exemple) doit toujours être associé pour savoir où en est le patient dans sa rééducation.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Jyseleca 100 / 200 mg comprimés pelliculés**: Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **Forme pharmaceutique**: Comprimé pelliculé. **Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés**: Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. **Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés**: Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication**: Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). **Posologie et mode d'administration**: Le traitement par le filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. **Posologie** La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 200 mg une fois par jour. **Surveillance des paramètres biologiques, et instauration ou interruption du traitement** Les recommandations concernant la surveillance des paramètres biologiques, et l'instauration ou l'interruption du traitement, sont fournies dans le Tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4 du RCP). **Tableau 1: Paramètres biologiques et recommandations de surveillance:**

Paramètre biologique: Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1 x 10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Paramètre biologique:** Nombre absolu des lymphocytes (NAL). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Paramètre biologique:** Hémoglobine (Hb). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si l'Hb est < 8 g/dL. Le traitement peut être repris une fois que l'Hb est revenue à une valeur supérieure à celle-ci.

Recommandation de surveillance: Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. **Paramètre biologique:** Paramètres lipidiques. **Action:** Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **Recommandation de surveillance:** 12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie.

Populations particulières: Personnes âgées Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. **Insuffisance rénale:** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 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 modérée (Child-Pugh A ou B). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité du filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été évaluées. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie orale. Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'a pas été étudié si les comprimés pouvaient être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (< 1/1000, < 1/100). **Tableau 2: Infections et infestations:** Fréquence: Effet indésirable: Infection des voies respiratoires supérieures. Fréquence: Peu fréquent. Effet indésirable: Neutropénie. Fréquence: Peu fréquent. Effet indésirable: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquence: Peu fréquent. Effet indésirable: Hypersensibilité. Fréquence: Fréquent. Effet indésirable: Sensations vertigineuses. Fréquence: Fréquent. Effet indésirable: Nausées. Fréquence: Peu fréquent. Effet indésirable: Augmentation de la créatinine phosphokinase dans le sang. * Fréquence basée sur la période pré-securours contrôlée contre placebo (Semaine 12) cumulée sur les études FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients ayant reçu filgotinib 200 mg. **Modification des paramètres biologiques:** Créatinine Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine

24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était respectivement de 0,07 (0,12) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. Lipides Le traitement par le filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rappors LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restés stables par la suite. **Description de certains effets indésirables:** Infections Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2 % et de 23,1 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5 % dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 0,6 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4 % et de 1,0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 1,0 % dans le groupe MTX seul. Le TIAE global des infections graves pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 1,7 par 100 PAE. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le TIAE des infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des 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 étaient non graves. Infections opportunistes (hors TB) Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0 % de 0,2 % et de 0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie, filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 0,1 par 100 PAE. Nausées Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le filgotinib. Créatine phosphokinase Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restées stables par la suite. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 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 (60) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. **Expérience des études d'extension à long terme** Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans ; parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets

30 x 100 mg € 994,13 • 90 x 100 mg € 2 571,42
30 x 200 mg € 994,13 • 90 x 200 mg € 2 571,42



MAINTENANT REMBOURSÉ DANS LA PR

LA PUISSANCE DOMPTÉE*

JYSELECA® EST UN INHIBITEUR PRÉFÉRENTIEL DE JAK1, PRIS PAR VOIE ORALE UNE FOIS PAR JOUR, QUI COMBINE UNE EFFICACITÉ RAPIDE ET DURABLE AVEC UN PROFIL DE SÉCURITÉ PROUVÉ¹⁻³

*Réponse ACR20/50/70 significative chez les patients MTX-IR et biologic-IR atteints de PR active modérée à sévère à la semaine 12 (FINCH 1 & 2) par rapport au MTX seul³. Effets indésirables les plus fréquemment signalés : nausées (3,5 %), infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), infection des voies urinaires (1,7 %) et sensations vertigineuses (1,2 %)³.

Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-10210 Bruxelles ou Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifuronneffetindesirable.be, e-mail: ad@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Galapagos Ireland, U.K., Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irelande. **Représentant local:** Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan 111 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de 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:** 04/2021. 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. **BeneLux.safety@galapagos.com**. **Références:** 1. Jyseleca SmPC, Avril 2021; 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.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-10210 Bruxelles ou Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifuronneffetindesirable.be, e-mail: ad@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Galapagos Ireland, U.K., Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irelande. **Représentant local:** Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan 111 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de 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:** 04/2021. 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. **BeneLux.safety@galapagos.com**. **Références:** 1. Jyseleca SmPC, Avril 2021; 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

Galapagos

Comprendre l'endométriose

Le Docteur Jean-Pierre Ragage mène une brillante carrière au CHR de Metz-Thionville depuis 2005. Il est chirurgien gynécologue. Il travaille également au Luxembourg au centre de fertilité depuis 2015 et est spécialisé en infertilité, PMA, endométriose, mais aussi en andrologie et andropause.

Sandrine Stauner-Facques/Jean-Pierre Ragage



Le Docteur Ragage a créé le centre d'Assistance médicale à la procréation du CHR de Metz-Thionville et le centre pour Prise en charge de l'endométriose sévère implanté à l'hôpital de Metz-Mercy en Moselle. Il a conçu un centre dédié à l'endométriose qui réunit l'ensemble des spécialistes nécessaires car la prise en charge de cette maladie doit absolument être pluridisciplinaire. C'est un homme bienveillant, captivé par son métier, passionné par l'endométriose et heureux de transmettre ses connaissances et compétences à ses équipes.

Pourquoi avoir créé ce centre ?

Le Docteur Ragage a ressenti le besoin de créer cette unité car il avait conscience que la formation des médecins est actuellement globalement monovalente. Il était donc nécessaire, logique et intéressant de les associer en unité de lieu (au moins pour les décisions). Le Docteur Ragage a proposé à la Direction Générale du Centre Hospitalier Régional de Mercy de créer cette unité composée de médecins pratiquant les diverses spécialités concernées par cette maladie en les réunissant en unités de lieu concertées. «*A présent, il y a des centres partout en France: le pionnier en*

la matière est à Rouen, centre mené par les Docteurs Isabella Chanavaz-Lache-ray, Horace Roman et Loïc Marpeau.»

L'endométriose, un mécanisme complexe

L'endométriose est une maladie gynécologique qui touche près de 10% des femmes à des degrés divers et 40% en situation d'infertilité. C'est une maladie de l'endomètre (couche interne de l'utérus qui est destinée à accueillir un embryon).

Normalement cette muqueuse «endomètre» s'élimine mensuellement par le vagin en l'absence de grossesse formant le sang des règles, mais naturellement un peu de ce sang et de cellules migrent en dehors de la cavité utérine via les trompes vers l'abdomen: c'est le «reflux endométrial.»

En quelques heures «la voirie abdominale» effectuée par nos cellules de défense va nettoyer immédiatement ces fragments endométriaux, éliminer ces débris et tout rentre dans l'ordre si bien que les douleurs de règles «normales» ne durent que quelques heures.

Dans le cas de l'endométriose, «cette voirie abdominale» est défaillante et/ou le récepteur hormonal du tissu endo-

métrial exprime plus que normalement l'hormone féminine naturelle. Il s'ensuit alors une «greffe de ces fragments endométriaux dans l'abdomen» et donc une reprise de vie de ces tissus avec pour conséquence une «menstruation» dans l'abdomen lors de chaque épisode de règles vaginales. Au fil des mois et des années ces lésions s'accumulent : les réactions inflammatoires de l'organisme les fusionnent aboutissant progressivement à l'abdomen (péritoine, ovaires, intestins, vessie, uretères) où les organes sont progressivement «gelés» soudés entre eux et sont sources de douleurs souvent insupportables.

«*On ne guérit pas de l'endométriose sévère mais on peut absolument la stabiliser.*» Le problème est qu'il faut en moyenne 7 ans pour qu'une femme souffrant d'endométriose soit diagnostiquée... L'endométriose est une maladie, pas un symptôme et elle peut devenir sévère si on la laisse évoluer.

Symptômes connus

Ce sont surtout les douleurs au cours des règles (dysménorrhées), des rapports sexuels profonds (dyspareunies) mais aussi plus tardivement des douleurs permanentes même en dehors des règles. Il existe aussi une tendance à la diar-

«Les dysménorrhées qui durent plus d'une journée et/ou qui résistent aux anti-inflammatoires banals sont suspectes»

Docteur Jean-Pierre Ragage

rhée et dans certains cas des impériosités ou urgences mictionnelles.

Conséquences

Avec le temps, la récurrence des réactions inflammatoires entraînées par ces «greffes» inopportunes dans les zones concernées transforme et modifie les terminaisons nerveuses sollicitées à proximité qui envoient un message chronique au cerveau qui, à la longue va «mémoriser» ces douleurs. C'est alors le départ d'un cercle vicieux de neuropathie et souvent d'une longue galère pour les patientes.

«Certaines femmes présentent des douleurs et des dysfonctions associant une symptomatologie vésicale, digestive, musculaire... Elle s'exprime par une discordance anatomo-clinique: l'expression de la douleur ou des dysfonctions (mictions fréquentes, douleurs à la défécation, douleur pendant les rapports...). Les symptômes peuvent être très divers. De ce fait, le principe du traitement consiste à bloquer les règles grâce à un traitement hormonal et dans certains cas à un recours de prise en charge chirurgicale.»

Infertilité

Une endométriose n'entraîne pas forcément l'infertilité mais rend plus compliquée la conception d'un enfant. Plus la maladie est étendue, plus le risque d'infertilité est important.

Cette évolution accrue de l'endométriose a aussi un rapport direct avec l'évolution de nos modes de vie. Dans



l'histoire de l'humanité les femmes auparavant étaient enceintes beaucoup plus tôt. De nos jours en retardant l'âge des grossesses, les règles sont plus nombreuses avant le désir de maternité et la maladie a tendance à devenir plus fréquente.

Comment éviter l'errance diagnostique ?

Les médecins, sage-femmes, infirmières et tous, doivent être alertés et penser que les dysménorrhées qui durent plus d'une journée et/ou qui résistent aux anti-inflammatoires banals sont suspectes. Il faut donc réaliser rapidement les examens qui permettront de déterminer si une endométriose est en cours de développement ou pas. Le Docteur Ragage rappelle: «Lorsque la suspicion est forte, il faut penser aux examens cliniques et échographies spécialisées complétées par une IRM en cas de doute. Et il est nécessaire d'envisager une coelioscopie (laparoscopie) seul examen qui peut affirmer le diagnostic et former un pronostic pour le traitement. Dans les examens préconisés, il faut également penser pour toute femme pouvant désirer une grossesse

au dosage biologique de «l'AMH» pour analyser le «capital de réserve ovarienne = horloge biologique féminine» qui peut être bas car l'endométriose a tendance à le faire baisser.»

Cinq domaines doivent être approfondis autour de la clinique et de l'imagerie

1. **Le domaine digestif** avec la recherche de troubles anorectaux (diarrhées douleur et/ou constipation).
2. **Le domaine de l'infertilité** s'il y a un désir de grossesse à venir.
3. **Le domaine urologique** si les patientes souffrent de troubles urinaires fonctionnels.
4. **Le domaine sexuel** car les rapports sont souvent douloureux pendant et après.
5. **Le domaine de la douleur** centrale et **le domaine myofascial** (muscles et fascias): il faut rechercher chez les patientes des facteurs d'hypersensibilisation.

La mémorisation de la douleur

La mémoire consiste en la rétention d'une information susceptible de modifier le comportement d'un orga-

SYMPTÔMES

Dysménorrhée

Dyspareunie

Douleurs pelviennes et lombaires

Troubles urinaires et digestifs

Infertilité ou difficulté à concevoir

nisme. La douleur est une expérience individuelle totalement subjective. «*Cette expérience peut selon les cas, en fonction du terrain, du moment ou du type de douleur, entraîner des modifications durables du système nerveux qui vont favoriser le passage à la chronicité, par des modifications de la plasticité neuronale. Quand la douleur a été très longue, elle peut donc persister même après la ménopause.*»

La prise en charge médicale et l'importance des «RCP»

L'endométriose implique beaucoup de domaines: gynécologie, procréation, digestif, urologie et endocrinologie. Malheureusement, la médecine est devenue très spécialisée et sectorisée. C'est pourquoi les équipes des Centres de prise en charge de la Douleur sont indispensables dans les formes anciennes et majeures.

Cela est vraiment le cheval de bataille du Docteur Ragage qui est complètement favorable aux RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire). Elles associent tous les acteurs précités avec les spécialistes de l'imagerie écho et IRM qui ont un rôle absolument essentiel. N'oublions pas qu'il s'agit très souvent de femmes qui ont la trentaine, jeunes, sans enfants. Les spécialistes de la PMA doivent donc être absolument associés car il s'agit souvent de femmes à fertilité diminuée.

Endométriose et conséquences

- Les risques sont digestifs, occlusions, infertilité, problèmes urologiques avec le risque de souffrance du rein, organe qui meurt silencieusement. On peut aller à l'insuffisance rénale sans prémices.
- Et l'autre risque est la douleur insupportable. Certaines patientes disent: «*Faites ce que vous voulez avec mon corps mais faites ce qu'il faut pour que je n'ai plus mal, je n'en peux plus.*»
- De nombreux couples viennent à

se séparer car les rapports sexuels peuvent être compliqués, rares, douloureux, insoutenables pour Madame.

- Le problème de l'endométriose est qu'elle produit de l'inflammation, puis se stabilise, crée de la fibrose, se stabilise. Puis ça recommence... Les tissus deviennent progressivement dévascularisés, sont comme «cartonnés». C'est pourquoi la chirurgie est si délicate car on opère sur des tissus qui sont souvent presque dévitalisés.
- Le risque de développer un cancer ovarien est très faible pour les femmes qui souffrent d'endométriose.

Les organes les plus touchés et pourquoi ?

Ce sont le péritoine, les ligaments utéro-sacrés, les ovaires, l'intestin, le colon et le rectum, la cloison recto-vaginale et la vessie. Le Docteur Ragage nous explique: «*L'endométriose a toujours existé mais a beaucoup augmenté de fréquence au cours des 30 dernières années. Cela est*

sûrement dû au mode de vie actuel. Excès de stress, mode moderne d'alimentation, exposition aux perturbateurs endocriniens: et ce, depuis la vie intra-utérine de chaque femme et surtout à cause du recul de l'âge de la 1^{ère} grossesse de plus de 10 ans.»

La chirurgie

La chirurgie n'est pas possible dans tous les cas. Il faut poser le diagnostic, évaluer si le bénéfice/risque d'une intervention est positif. Les RCP sont indispensables avant toute indication chirurgicale. D'où l'importance de l'imagerie et du travail des radiologues dans cette pathologie.

Le dépistage

«*Nous n'avons pas de marqueurs ou d'examens de routine spécifiques: il faut simplement y penser: la suspicion est clinique. Les dysménorrhées qui durent plus d'une journée et/ou qui résistent aux anti-inflammatoires banals sont suspectes.*» ■

«Take home messages»

- La suspicion du diagnostic est clinique. Les dysménorrhées qui durent plus d'une journée et /ou qui résistent aux anti-inflammatoires banals sont suspectes.
- La prise en charge médicale globale passe par les «RCP» (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).
- Attention, chez les adolescentes, on peut retrouver les mêmes symptômes que pour l'endométriose mais elles ne sont pas à cet âge atteintes de cette maladie. Elles sont dans ce cas atteintes de formes très douloureuses de dystrophies ovariennes qui sont devenues fréquentes du fait des perturbateurs endocriniens qu'elles ont subi in utero, dans l'enfance et adolescence. Cela donne des images ovariennes échographiques ou IRM «en grappes de raisin.» Cela perturbe énormément leur vie, leur scolarité ! Cela peut aller en cas de douleurs jusqu'à la brève perte de connaissance. Il faut mettre ces jeunes filles sous pilule pour calmer ces troubles. Ces adolescentes ne seront pas forcément atteintes d'endométriose à l'âge adulte mais ces formes douloureuses de dystrophies ovariennes peuvent favoriser l'éclosion endométriotique ultérieure. Le fait que les femmes font des enfants plus tard n'arrange rien... Le recul de l'âge de la première grossesse à 30,5 ans joue énormément.
- Il peut exister aussi une tendance à la diarrhée et dans certains cas des impétuosité ou urgences mictionnelles et la chirurgie n'est pas possible ni souhaitable dans tous les cas.
- Chez l'adolescente la pilule est à considérer comme un véritable traitement préventif de l'endométriose.
- Quand l'AMH ou Hormone Anti-Müllérienne est basse chez les toutes jeunes femmes (qui ne sont pas en couple), il est nécessaire de conseiller la grossesse si possible ou sinon de songer à faire congeler des ovocytes en voie de raréfaction. ...Ce n'est pas de la congélation de convenance.

NEW INDICATION XTANDI™ in mHSPC¹

XTANDI™ is now indicated in
mCRPC, high-risk nmCRPC and mHSPC¹

 **Xtandi**TM
enzalutamide



EFFECTIVE TUMOUR CONTROL CAN'T WAIT START XTANDI™ TO EXTEND SURVIVAL

- vs ADT + placebo in high-risk nmCRPC³ and mCRPC⁴
- vs ADT + placebo in mHSPC supported by ARCHES data - OS data are not yet mature⁵
- vs ADT + NSAA in mHSPC supported by ENZAMET data²



XTD_2021_0086_BE/Laet Update June 2021

1. XTANDI™ RCP.
2. Davis ID et al. N Engl J Med 2019; 381(2): 121–31.
3. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020; 382: 2197–206.
4. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151–54.
5. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974–86.

ADT = androgen deprivation therapy; mCRPC = metastatic castration-resistant prostate cancer; mHSPC = metastatic hormone-sensitive prostate cancer; nmCRPC = nonmetastatic castration-resistant prostate cancer; NSAA = non-steroidal anti-androgen; OS = overall survival

 **astellas**
Changing tomorrow

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'enzalutamide. Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'enzalutamide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Comprimé pelliculé jaune, rond, comportant la mention « E 40 » gravée. Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé Comprimé pelliculé jaune, ovale, comportant la mention « E 80 » gravée. 4. **INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Xtandi est indiqué dans : le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique (voir rubrique 5.1). le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes (voir rubrique 5.1). le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1). le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. 4.2 **Posologie et mode d'administration** Un traitement par enzalutamide doit être initié et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement médical du cancer de la prostate. **Posologie** La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre comprimés pelliculés de 40 mg ou deux comprimés pelliculés de 80 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéïnostimuline (LHRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi à l'heure habituelle, elle doit être administrée aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi pendant toute une journée, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle. En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 ou d'effet indésirable intolérable, il convient de suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis de reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg). **Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8** L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée autant que possible. Si le patient doit recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne. En cas d'arrêt de l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP2C8, l'enzalutamide doit être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 (voir rubrique 4.5). **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2). **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh). Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a toutefois été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'enzalutamide dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement du CPRC et du mHSPC chez les hommes adultes. **Mode d'administration** Xtandi est à utiliser par voie orale. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés mais doivent être avalés entiers avec de l'eau, et peuvent être pris avec ou sans nourriture. 4.3 **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubriques 4.6 et 6.6). 4.4 **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Risque de convulsions** L'utilisation de l'enzalutamide a été associée à des convulsions (voir rubrique 4.8). La décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions doit être évaluée au cas par cas. **Syndrôme d'encéphalopathie postérieure réversible** De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par Xtandi (voir rubrique 4.8). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes suivants : convulsions, céphalées, confusion, cécité et autres troubles de la vision ou troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, l'arrêt du traitement par Xtandi est recommandé. **Seconds cancers primitifs** Des cas de seconds cancers primitifs ont été rapportés chez des patients traités par l'enzalutamide dans les études cliniques. Dans les études cliniques de phase III, les événements les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par l'enzalutamide, et plus fréquemment qu'avec le placebo, ont été le cancer de la vessie (0,3 %), l'adénocarcinome du côlon (0,2 %), le carcinome à cellules transitionnelles (0,2 %) et le carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (0,1 %). Les patients doivent être informés de consulter rapidement leur médecin s'ils remarquent des signes de saignement gastro-intestinal, d'hématurie macroscopique ou si d'autres symptômes tels qu'une dysurie ou une impériosité mictionnelle se développent pendant le traitement par l'enzalutamide. **Utilisation concomitante d'autres médicaments** L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples en rubrique 4.5). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide. L'utilisation concomitante de l'enzalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (voir rubrique 4.5) doit généralement être évitée si leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques. L'administration concomitante de warfarine ou d'anticoagulants coumariniques doit être évitée. Si Xtandi est administré en même temps qu'un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (tel que la warfarine ou l'acénocoumarol), une surveillance supplémentaire du rapport normalisé international (INR) doit être conduite (voir rubrique 4.5). **Insuffisance rénale** La prudence est recommandée en cas d'utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'enzalutamide n'ayant pas été étudié dans cette population de patients. **Insuffisance hépatique sévère** Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, peut-être lié à une augmentation de la distribution tissulaire. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue. Un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations est toutefois prévisible ; de même, il pourrait être constaté un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'effet pharmacologique maximal ainsi que du temps jusqu'à l'apparition et jusqu'au déclin de l'induction enzymatique (voir rubrique 4.5). **Antécédents récents de maladies cardiovasculaires** Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 6 mois précédents) ou d'angor instable (au cours des 3 mois précédents), une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) sauf en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 45 %, une bradycardie ou une hypertension non contrôlée ont été exclus des études de phase III. Il convient d'en tenir compte lorsque Xtandi est prescrit à des patients présentant ces caractéristiques. Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT. Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice / risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Xtandi. **Chimiothérapie concomitante** La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation concomitante de Xtandi et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'enzalutamide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie

intraveineuse (voir rubrique 4.5) ; cependant, une hausse de la fréquence de neutropénie induite par le docétaxel ne peut être exclue. **Réactions d'hypersensibilité** Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un rash, ou un œdème du visage, de la langue, des lèvres ou du pharynx (voir rubrique 4.8). Des effets indésirables cutanés sévères (EICS) ont été rapportés avec l'enzalutamide. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. 4.8 **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie/fatigue, les bouffées de chaleur, l'hypertension, les fractures, et la chute. Les autres effets indésirables importants comprennent les troubles cognitifs et la neutropénie. Des cas de convulsions ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par enzalutamide, chez 0,1 % des patients sous placebo et chez 0,3 % des patients traités par bicalutamide. De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible ont été rapportés chez des patients traités par enzalutamide (voir rubrique 4.4). **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont listés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence. **Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques comparatives et post-commercialisation**

XTANDI™ 40 mg
112 comprimés pelliculés

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

* Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation † Évalué par la requête standardisée du dictionnaire MedDRA (SMQ) étroite de « Convulsions », incluant convulsion, convulsion grand mal, crises partielles complexes, crises partielles et état de mal épileptique. Cela inclut les rares cas de convulsions avec des complications mortelles. † Évalué par les SMQ étroites de « Infarctus du myocarde » et « Autres cardiopathies ischémiques » incluant les termes préférés suivants, observés chez au moins deux patients dans les études de phase III randomisées, contrôlées versus placebo : angor, maladie coronarienne, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigu, syndrome coronarien aigu, angor instable, ischémie myocardiare et artériosclérose coronarie. † Inclut tous les termes préférés comportant le mot « fracture » osseuse. **Description d'une sélection d'effets indésirables** **Convulsions** Dans les études cliniques comparatives, 22 (0,5 %) des 4 168 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions, alors que trois patients (0,1 %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu le bicalutamide ont présenté des convulsions. La dose semble être un facteur prédictif important du risque de convulsions, comme l'indiquent des données précliniques et les données obtenues lors d'une étude de recherche de dose. Dans les deux études cliniques comparatives, les patients présentant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus. Dans l'essai simple-bras 9785-CL-0403 (UPWARD) évaluant l'incidence des convulsions chez les patients présentant des facteurs de prédisposition aux convulsions (dont 1,6% avaient des antécédents de convulsions), 8 (2,2%) des 366 patients traités par enzalutamide ont présenté des convulsions. La durée moyenne de traitement était de 9,3 mois. Le mécanisme par lequel l'enzalutamide pourrait abaisser le seuil épileptogène est inconnu mais pourrait être mis en rapport avec les données des études *in vitro* qui montrent que l'enzalutamide et son métabolite actif se lient au canal chlore du récepteur GABA et peuvent en inhiber l'activité. **Cardiopathie ischémique** Dans les études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo, une cardiopathie ischémique est survenue chez 3,7 % des patients recevant l'enzalutamide plus un traitement par suppression androgénique versus 1,5 % des patients recevant le placebo plus un traitement par suppression androgénique. Quinze patients (0,4 %) recevant l'enzalutamide et 2 patients (0,1 %) recevant le placebo ont présenté une cardiopathie ischémique ayant conduit au décès. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: crpv@chru-nancy.fr Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : <https://quichet.publi.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> 7. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Pays-Bas 8. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/13/846/002 (comprimé pelliculé 40 mg) EU/1/13/846/003 (comprimé pelliculé 80 mg) 10. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 04/2021** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Mode de délivrance Médicament soumis à prescription médicale

Visite guidée du RCP

Tout ce qu'il faut savoir sur le Résumé des Caractéristiques du Produit



La liste des médicaments actuellement commercialisés au Luxembourg est un fichier de 245 pages accessible sur le site de la CNS* La liste est mise à jour tous les mois et y sont ajoutés au fur et à mesure bien d'autres médicaments issus de l'innovation thérapeutique. C'est pourquoi, en général, le prescripteur va se limiter aux produits qui correspondent aux besoins de sa pratique.

La liste des médicaments actuellement commercialisés au Luxembourg est un fichier de 245 pages accessible sur le site de la CNS (<https://cns.public.lu/en/legislations/textes-coordonnes/liste-med-comm.html>). La liste est mise à jour tous les mois et y sont ajoutés au fur et à mesure bien d'autres médicaments issus de l'innovation thérapeutique. C'est pourquoi, en général, le prescripteur va se limiter aux produits qui correspondent aux besoins de sa pratique.

La référence pour pouvoir maîtriser les informations essentielles sur le médicament, c'est le Résumé des Caractéristiques du Produit ou RCP. Sa place essentielle dans ce processus a pris encore plus d'importance ces derniers mois, où les vaccins COVID ont fait leur apparition et qu'ils sont désor-

mais proposés en cabinet médical. Les RCP des vaccins COVID comme ceux de tous les médicaments, sont des documents évolutifs et il nous a semblé utile de vous offrir une visite guidée en quatre parties à retrouver chaque mois d'ici la fin de l'année. Voici donc ici le premier volet qui se veut une introduction générale, alors que les prochains iront plus en détail sur chacune des sections du RCP avec

des exemples pratiques pour vous aider à décrypter cette «carte d'identité» du médicament.

1. Qu'est-ce que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ?

L'autorisation de mise sur le marché (ou AMM) d'un médicament (qu'il soit à usage humain ou à usage vétérinaire) s'accompagne du Résumé des caractéristiques du produit (ou RCP) et de la notice qui est insérée dans la boîte du médicament. Le RCP, plus particulièrement destiné aux professionnels de santé, résume les informations générales sur le médicament, sa composition, les maladies qu'il est



Le RCP peut être considéré comme une "carte d'identité" servant de référentiel pour les professionnels de santé intervenant dans le circuit du médicament. Les informations contenues dans le RCP sont mises à jour tout au long du cycle de vie du produit à mesure que de nouvelles données sont disponibles.

destiné à soigner ou à prévenir, son mode d'emploi, ses limites d'utilisation et ses effets indésirables

2. Où peut-on trouver les RCP des médicaments autorisés ?

Les RCP des médicaments autorisés sont disponibles dans des registres accessibles via les sites internet des autorités compétentes nationales. Pour les produits autorisés via la procédure d'AMM dite centralisée auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA), les RCP sont disponibles dans toutes les langues de l'UE sur le site de cette dernière (www.ema.europa.eu/en).

Au Luxembourg, il n'existe pas encore de base de données nationale officielle des RCP des médicaments à usage humain. En attendant la création d'une telle base et vu que la majorité des médicaments commercialisés au Luxembourg provient de la Belgique, on peut se référer aux RCP repris sur le site de l'agence belge, l'AFMPS (www.afmps.be/fr/news/news_notices_rcp).

Pour les médicaments provenant d'autres pays, on peut en consulter les RCP dans les registres nationaux qui sont répertoriés sur le site de l'EMA (www.ema.europa.eu/en/medicines/national-registers-authorized-medicines).

Par exemple, les RCP des médicaments autorisés en France sont répertoriés sur le site officiel (accessible ici: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>) qui est géré par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Les RCP des produits autorisés en Allemagne sont consultables dans un registre accessible via le portail PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html).

Les RCP sont la principale source d'information utilisée pour les bases de

références médicales et pharmaceutiques, telles que le Vidal (www.vidal.fr/medicaments.html) ou la base de données publique des médicaments en France (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>) ou encore le répertoire commenté des médicaments du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (www.cbip.be).

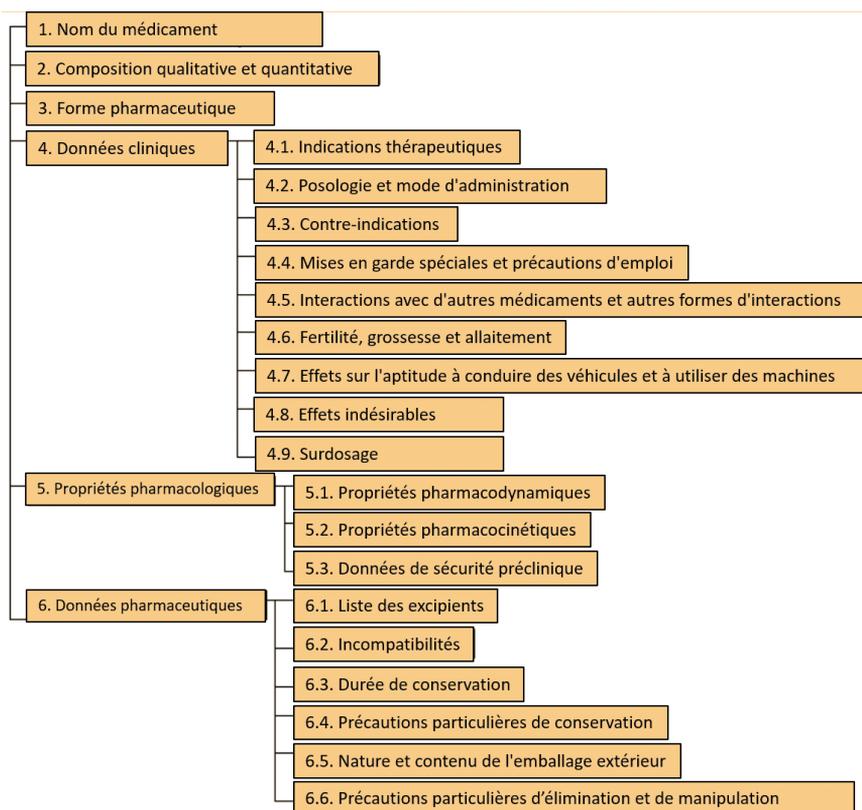
3. Quelle information peut-on retrouver dans un RCP ?

Le RCP contient les informations essentielles pour l'utilisation d'un médicament, les informations qualitatives et quantitatives sur les bénéfices et les risques et les informations pharmaceutiques. Se renseigner sur la composition du médicament dont les excipients à effets notoires, permet la prévention de l'hypersensibilité. Le RCP contient également les informations nécessaires à une prise en charge individualisée, comme par exemple la population pédiatrique et âgée, les

cas d'atteinte d'organes ou de maladie concomitante. Il renseigne sur les interactions potentielles avec d'autres médicaments et aborde les facteurs génomiques. Des informations spécifiques à la grossesse, l'allaitement et la fertilité ainsi que des informations sur des situations plus particulières vont compléter ce document.

Les informations contenues dans les RCP servent de base pour élaborer les notices pour les patients que l'on retrouve dans les emballages des médicaments. Les RCP sont également la base des outils électroniques d'aide à la prescription.

Le RCP est structuré de façon pré-définie pour tous les médicaments tel qu'illustré ci-dessous. Certaines informations peuvent convenir dans différentes sections mais des références croisées sont faites pour éviter les informations répétitives. Quelques exemples seront renseignés plus loin dans le texte.



4. Informations essentielles pour l'utilisation du médicament

La ou les **indications thérapeutiques** du médicament sont données en *rubrique 4.1*, dans la définition de la maladie cible et de la population à bénéficier du médicament.

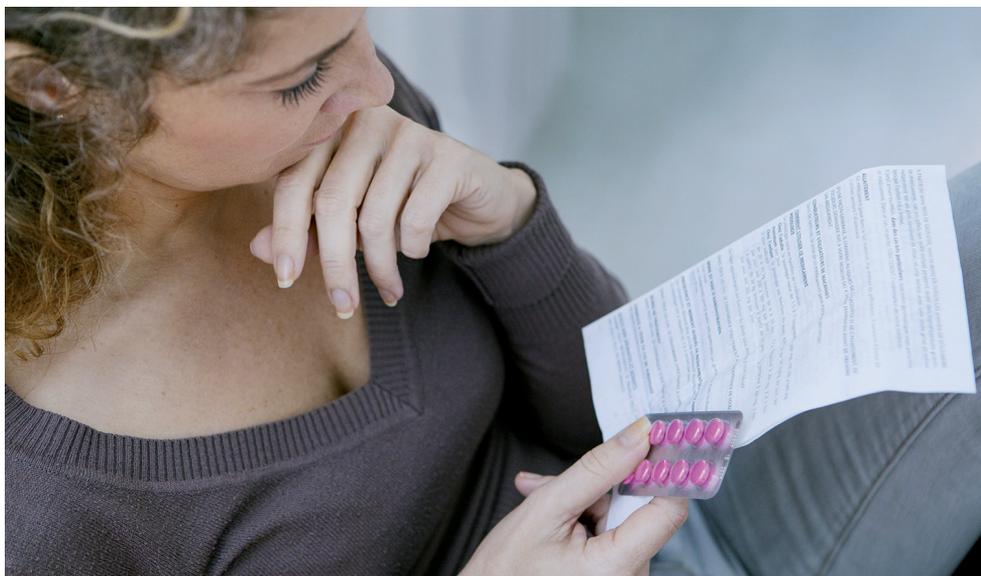
La **dose** est précisée en *rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»* pour chaque indication et chaque sous-population pertinente (par exemple en fonction de l'âge, d'une maladie concomitante). Cette rubrique va renseigner:

- La fréquence de prise, l'influence de la nourriture, la durée du traitement
- Des conseils sur l'ajustement de la dose (par exemple pour optimiser les bénéfices en fonction de la réponse du patient ou pour limiter le risque par exemple en relation avec les interactions médicamenteuses)
- Des informations supplémentaires sur la posologie si nécessaire (par exemple, nécessité d'une augmentation ou d'une diminution progressive de la dose, dose maximale recommandée, mesures à prendre en cas d'omission d'une dose)

La rubrique 4.2 informe également sur le **mode d'administration**, qui peut être complété par des *instructions spéciales pour la manipulation du médicament* à la rubrique 6.6.

Les **situations dans lesquelles le médicament ne doit pas être utilisé pour des raisons de sécurité** sont décrites dans la rubrique 4.3 «Contre-indications». On y définit les populations de patients qui ne doivent pas prendre le médicament.

La *section 4.4 sur «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»* fournit des informations sur les **risques potentiels nécessitant une précaution d'utilisation avant ou pendant le traitement** (p.ex.: nécessité de surveillance), les groupes de patients particuliers présentant un risque accru ou bien encore les risques



Le RCP contient les informations essentielles pour l'utilisation d'un médicament, les informations qualitatives et quantitatives sur les bénéfices et les risques et les informations pharmaceutiques.

auxquels les professionnels de santé doivent être alertés pour en prévenir ou en gérer la survenue.

«Ces informations essentielles sont un minimum à maîtriser par les professionnels de santé qui sont amenés à prescrire et à délivrer des médicaments. Ceci est d'autant plus important qu'elles font régulièrement l'objet de mises à jour, communiquées par les détenteurs d'AMM en collaboration avec les autorités compétentes.»

5. Informations sur les bénéfices du médicament

La rubrique 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques» résume les avantages du médicament en présentant son **mécanisme d'action** et les **principaux résultats des essais cliniques supportant l'AMM**, en donnant les principales caractéristiques de la population de patients étudiée et en présentant les effets du médicament qualitativement et quantitativement.

En outre, on y retrouve les informations supplémentaires pertinentes sur le plan clinique dans des populations particulières et ce de manière mesurée ou équilibrée (c'est-à-dire en informant des incertitudes le cas échéant). Par exemple, seront inclus les résultats des études dans la population pédiatrique, même si le produit n'est pas (encore) indiqué, pour améliorer l'information disponible sur l'utilisation du médicament dans les différentes populations pédiatriques.

6. Informations sur les risques du médicament

La *section 4.8 «Effets indésirables»* prévoit:

- Un résumé du profil de sécurité du médicament informant sur les **effets indésirables les plus graves et/ou les plus fréquents**
- Une liste tabulée de tous les **effets indésirables avec leur catégorie de fréquence respective**, présentée selon une classification standard des systèmes d'organes

- Des informations caractérisant un **effet indésirable spécifique** qui peuvent être utiles pour prévenir, évaluer ou gérer la survenue d'un effet indésirable dans la pratique clinique
- Des informations sur les **différences cliniquement pertinentes dans une population particulière**

Des **informations sur un risque particulier** sont également reflétées dans la *rubrique 4.4 «Mises en garde particulières et précautions d'emploi»* lorsque le risque conduit à une précaution d'emploi ou lorsque les professionnels de santé doivent être avertis de ce risque.

7. Informations pour une prise en charge individualisée

Les informations contenues dans le RCP abordent d'abord les recommandations qui s'appliquent à la population générale pour laquelle le médicament est indiqué. Parce que les caractéristiques de certaines sous-populations, par ex. l'âge, une maladie concomitante, des facteurs génomiques, etc. peuvent exiger une spécificité dans l'utilisation du médicament, le RCP fournit des informations dédiées à ces groupes de patients lorsque des informations sont disponibles. Ces informations sont généralement présentées sous une sous-rubrique spécifique au sein de chaque section pertinente du RCP. Les informations sur les sous-populations les plus fréquentes sont illustrées dans les points ci-dessous.

7.1. Population pédiatrique et âgée

Les enfants constituent une sous-population spécifique et une différence dans l'utilisation du médicament est courante pour ce groupe ou certains sous-groupes. Par conséquent, le RCP requiert des **informations obligatoires dans plusieurs sections du RCP pour traiter de l'utilisation appropriée chez les enfants**, par ex. *rubriques 4.2. Posologie et mode d'administration, 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, 4.5. In-*

teractions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, 5.1. Propriétés pharmacodynamiques.

De même, les informations concernant la **population âgée** peuvent être présentées dans des *sous-sections lorsque des différences cliniquement pertinentes sont connues*, par ex. besoin d'ajustement posologique, risques spécifiques, métabolisme, etc.

7.2. Atteinte d'organes, maladies concomitantes

Les patients atteints d'**insuffisance hépatique ou rénale** peuvent faire l'objet d'un **ajustement posologique** en raison d'une altération potentielle du métabolisme ou de l'excrétion du médicament. Des informations sur un éventuel ajustement posologique nécessaire sont fournies à la *rubrique 4.2* et les *différences de profil pharmacocinétique* à la *rubrique 5.2*.

En ce qui concerne les **maladies concomitantes**, les **mises en garde spéciales ou les précautions d'emploi** associées sont présentées sous le sous-titre de la *rubrique 4.4*. Des informations sur un éventuel ajustement posologique nécessaire sont fournies à la *rubrique 4.2* et les contre-indications sont disponibles à la *rubrique 4.3*.

7.3. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions avec d'autres médicaments sont présentées dans la *rubrique 4.5* et les recommandations sur l'ajustement de la posologie, les précautions d'emploi ou les contre-indications sont également reflétées dans les *rubriques 4.2, 4.4* ou *4.3* respectivement, le cas échéant. Des informations sur l'**interaction avec les aliments et les boissons** sont fournies à la *rubrique 4.5* ainsi qu'à la *rubrique 4.2* le cas échéant.

7.4. Facteurs génomiques

La pharmacogénomique (PGx) est définie comme l'étude des variations des caractéristiques de l'ADN et de l'ARN

liées à la réponse aux médicaments. Les connaissances dans ce domaine ne cessent de croître avec un potentiel d'amélioration de la découverte, du développement et de l'utilisation des médicaments. Lorsqu'elles sont disponibles et cliniquement pertinentes, les informations concernant la spécificité due à la pharmacogénomique sont présentées dans le RCP, par ex. indication ou posologie, ajustement posologique, contre-indication, informations de sécurité.

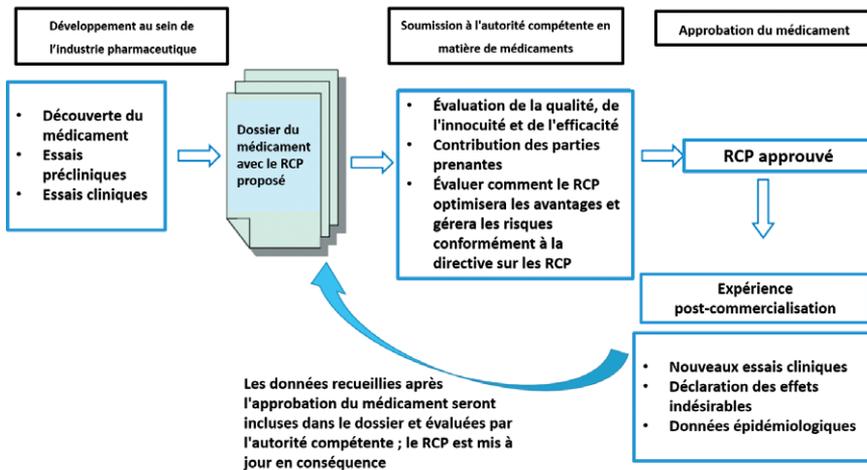
7.5. Grossesse, allaitement et fertilité

La *rubrique 4.6* fournit les informations disponibles concernant l'utilisation du médicament pendant la grossesse et des recommandations sur l'utilisation ou non du médicament pendant la grossesse. Une recommandation sur la nécessité d'arrêter ou de poursuivre l'allaitement pendant le traitement est également fournie. En cas de besoin de contraception pendant et/ou après le traitement, l'information sera fournie avec la justification de la recommandation. Lorsqu'il existe un effet possible du médicament sur la fertilité masculine et féminine, les données cliniques, si elles sont disponibles, ainsi que les conclusions pertinentes sont fournies.

7.6. Composition du médicament: prévention de l'hypersensibilité et excipients à effets notoires

Les réactions d'hypersensibilité dues au contenu du médicament sont traitées dans le RCP dans les rubriques suivantes:

- Rubrique 6.1: énumération explicite de la composition du médicament, c'est-à-dire les ingrédients actifs et tous les excipients
- Mise en évidence des excipients à effet notoire dans les rubriques 2 et 4.4 avec une description de leur risque
- Informations sur les résidus éventuels qui pourraient être présents dans le médicament dans les rubriques 2, 4.3, 4.4 et 4.8 avec les informations connexes appropriées



les professionnels de santé aux firmes pharmaceutiques et aux autorités seront soumises à nouveau aux autorités compétentes pour évaluation afin de mettre à jour le RCP. Il s'agit par exemple de nouvelles données issues de nouvelles études dans des populations particulières ou d'observations épidémiologiques ou de données émanant des déclarations d'effets indésirables, de manque d'efficacité ou de problèmes d'abus qui peuvent apparaître dans certaines nouvelles conditions non rencontrées lors des études cliniques contrôlées.

7.7. Informations sur des situations particulières

La rubrique 4.7 renseigne sur les **effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**. Sur la base du profil de sécurité du médicament, des informations sur l'influence du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines sont fournies et, en fonction du niveau d'influence, des avertissements d'utilisation appropriés seront également fournis dans la rubrique 4.4.

En cas de **surdosage**, la rubrique 4.9 fournit des informations sur les symptômes et une description de la prise en charge.

8. Informations pharmaceutiques

En plus des informations cliniques et pharmacologiques, le RCP fournit également des informations pharmaceutiques telles que :

- Les **incompatibilités** : la rubrique 6.2 fournit des informations sur les incompatibilités physiques et chimiques du médicament et des produits avec lesquels le médicament

est susceptible d'être co-administré

- **Durée de conservation** : la section 6.3 fournit des informations sur la durée de conservation pour les médicaments tel que conditionnés et, le cas échéant, des informations sur la durée de conservation après reconstitution (p.ex. dans le cas de produits injectables tels que les vaccins)
- Les **précautions pour le stockage, l'élimination et la manipulation**, se trouvent dans les sections 6.4 et 6.6 respectivement. Des explications des conditions de stockage recommandées et des mesures à prendre en ce qui concerne l'élimination ou la manipulation du médicament, par ex. conditions et matériel nécessaires à la reconstitution.

9. Quel est le cycle de vie du RCP ?

La figure ci-dessous illustre le chemin qui mène à l'élaboration du RCP. Toutes les données contenues dans le RCP proviennent des découvertes relatives au mécanisme d'action du médicament, à ses propriétés pharmacologiques et des données générées au cours des essais précliniques et cliniques. Le RCP fait partie intégrante du dossier d'AMM qui sera soumis aux autorités compétentes et il est approuvé au moment de l'AMM. Ensuite, les données issues des observations en vie réelle et remontées notamment par les scientifiques et

10. Qu'est-ce qui n'est pas inclus dans le RCP ?

Les informations détaillées sur le développement scientifique qui sont disponibles dans le rapport d'évaluation public ne sont pas reprises dans le RCP. Comme mentionné plus haut, on peut trouver les rapports publics d'évaluation des produits autorisés par l'EMA sur le site internet de cette dernière (www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context).

Le RCP ne contient pas non plus des informations pour une indication non homologuée, soit parce que le titulaire de l'AMM n'a pas revendiqué l'indication, soit parce qu'une indication a été revendiquée mais les données n'ont pas démontré un bénéfice/risque positif du médicament.

Toutefois, le groupe des patients pédiatriques constitue une exception car le règlement pédiatrique vise à améliorer les informations concernant ce sous-groupe en fournissant toutes les informations sur les essais cliniquement pertinents.

Par ailleurs, un problème spécifique pour lequel les données manquent ou des conseils généraux sur le traitement de conditions médicales particulières ne font pas l'objet du RCP.

«A travers l'AMM, le RCP encadre l'usage du médicament et non la pratique médicale.»

11. Comment pouvez-vous aider à maintenir la meilleure qualité d'information?

Le RCP est un document évolutif qui doit être mis à jour lorsque de nouvelles informations pertinentes apparaissent, comme par exemple:

- De nouveaux effets indésirables observés après commercialisation du produit qui sont signalés aux autorités nationales compétentes ou à

l'entreprise

- Suite aux mises à jour de la communication de sécurité

A cet effet, la législation européenne en matière de pharmacovigilance encourage la participation des patients et des professionnels de santé à la déclaration des effets indésirables suspects. Au Luxembourg, la Division de la Pharmacie et des Médicaments vous informe sur la surveillance des médica-

ments et sur la pharmacovigilance sur le site internet de la Direction de la santé, (<https://sante.public.lu/fr/prevention/medicaments-humains/surveillance-medicaments/index.html>). Les démarches et les formulaires sont accessible également via le site MyGuichet (<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>). ■



www.semper.lu/2109-regulatory/

A vos plumes, ou bien rendez-vous sur www.semper.lu/2109-regulatory/, pour répondre au petit quiz ci-dessous. Les bonnes réponses seront communiquées au fur et à mesure des prochains numéros consacrés au RCP. Ceux qui se connecteront auront la possibilité de participer à un concours. Après tirage au sort parmi les bonnes réponses, les heureux gagnants se verront offrir une visite guidée de la DPM en décembre 2021 avec une présentation de nos activités, ainsi qu'un cours de pharmacovigilance avec remise de certificat.

1. Pourquoi le RCP est-il une source d'information essentielle sur un médicament ?

- Il fait partie intégrante de l'autorisation de mise sur le marché
- Les informations fournies dans le RCP sont validées par les autorités compétentes
- Les informations tenues à jour
- C'est le document de base pour la préparation de la notice patient et de la publicité
- Il contient des informations scientifiques fondées sur des preuves
- C'est un document légal

2. Où peut-on trouver des informations sur la composition du médicament ?

- Rubrique 1 «Nom du médicament»
- Rubrique 2 «Composition qualitative et quantitative»
- Rubrique 3 «Forme pharmaceutique»
- Rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Rubrique 6.1 «Liste des excipients»

3. Où peut-on trouver des informations sur l'apparence du médicament?

- Rubrique 1 «Nom du médicament»
- Rubrique 2 «Composition qualitative et quantitative»
- Rubrique 3 «Forme pharmaceutique»

- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 6.6 «Précautions particulières à prendre pour l'élimination d'un médicament usagé ou des déchets dérivés de ce médicament et autre manipulation du produit»

4. Où peut-on trouver des informations sur l'efficacité ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.7 «Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines»
- Rubrique 4.8 «Effets indésirables»
- Rubrique 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques»

5. Quel type d'informations de sécurité peut-on trouver dans le RCP ?

- Des informations sur les situations dans lesquelles le produit ne doit pas être utilisé pour des raisons de sécurité sont données dans la rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Des informations sur les risques spécifiques sont données dans la section 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Des informations sur les interactions sont fournies à la rubrique 4.5 «Interactions avec des médicaments»
- Des informations sur les informa-

tions de sécurité concernant l'utilisation du médicament pendant la grossesse sont indiquées dans la rubrique 4.6 «Grossesse, fertilité et allaitement»

- Les effets indésirables des médicaments sont décrits à la rubrique 4.8 «Effets indésirables»

6. Où peut-on trouver des informations sur la surveillance de la sécurité ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Rubrique 4.5 «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»

7. Où trouver une recommandation de dose pour un patient individuel (par exemple, un patient souffrant d'insuffisance rénale) ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Rubrique 5.2 «Propriétés pharmacocinétiques»



TRIXEO AEROSPHERE®

(fumarate de formotérol dihydraté,
bromure de glycopyrronium et budésonide)
Suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Trixeo Aersphere® (5/7,2/160 µg/dose)	Prix public TVA incl.	Ticket Modérateur Actif TVA incl.	Ticket Modérateur VIPO TVA incl.
120 doses	€ 62,02	€ 12,10	€ 8,00

PROTECTION PUISSANTE

CONTRE LES EXACERBATIONS,
LES HOSPITALISATIONS
POUR BPCO ET
LA MORTALITÉ¹⁻⁴
(toutes causes confondues)

Trixeo
Aersphere®,
remboursé
au chapitre I,
catégorie B



INFORMATIONS ESSENTIELLES. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. Trixeo Aersphere 5 microgrammes/7,2 microgrammes/160 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque dose délivrée (mesurée à la sortie de l'embout buccal) contient 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalent à 7,2 microgrammes de glycopyrronium et 160 microgrammes de budésonide. Cela correspond à une dose mesurée de 5,8 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 10,4 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalent à 8,2 microgrammes de glycopyrronium et 182 microgrammes de budésonide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Suspension pour inhalation en flacon pressurisé. Suspension de couleur blanche. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** Trixeo Aersphere est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats obtenus sur le contrôle des symptômes et la prévention des exacerbations). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Posologie. La dose maximale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir). En cas d'oubli d'une prise, la dose doit être administrée le plus rapidement possible et la dose suivante doit être administrée à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. Populations particulières. Patients âgés. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale nécessitant une dialyse, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Insuffisance hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Population pédiatrique. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO. Mode d'administration. Voie inhalée. Instructions d'utilisation : Pour une administration satisfaisante du médicament, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. Remarque : il est important de recommander au patient : • de ne pas utiliser l'inhalateur si le sachet de l'agent desséchant, présent à l'intérieur de l'emballage, est endommagé. Pour de meilleurs résultats, l'inhalateur doit être maintenu à température ambiante avant son utilisation ; • d'amorcer l'inhalateur en agitant et l'actionnant quatre fois dans l'air ambiant avant la première utilisation ou deux fois lorsque l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant plus de sept jours, après un lavage hebdomadaire ou lorsqu'il est tombé ; • de se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avaler après l'inhalation afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. Lorsque le dispositif Trixeo Aersphere est déclenché, un volume de la suspension est expulsé de la cartouche pressurisée. Lorsque le patient inhale par l'embout buccal, et déclenche en même temps l'inhalateur, les substances actives contenues dans l'aérosol suivent l'air inspiré jusque dans les voies aériennes. Les patients qui présentent des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec l'inspiration peuvent utiliser Trixeo Aersphere avec une chambre d'inhalation afin d'assurer une administration correcte du produit. La compatibilité avec la chambre d'inhalation Aerochamber Plus Flow-Vu a été démontrée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables. Résumé du profil de sécurité.** Le profil de sécurité est caractérisé par les effets de classe des corticoïdes, des anticholinergiques et des β₂-mimétiques de chacun des composants de cette association. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant ce médicament étaient des pneumonies (4,6 %), des céphalées (2,7 %) et des infections des voies urinaires (2,7 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables.** Le tableau récapitulatif des effets indésirables est basé sur l'expérience acquise avec ce médicament dans le cadre des essais cliniques ainsi que sur les données concernant chacun des composants. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie 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) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Effets indésirables par fréquence et classe de systèmes d'organes.** [Classe de systèmes d'organes : Terme préférentiel : Fréquence] : Infections et infestations : Candidose orale, Pneumonie : Fréquent. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité : Peu fréquent ; Angioedème : Fréquence indéterminée. Affections endocriniennes : Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes, par exemple freinage de fonction surrénalienne : Très rare. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperglycémie : Fréquent. Affections psychiatriques : Anxiété, Insomnie : Fréquent ; Dépression, Agitation, Impatiences, Nervosité : Peu fréquent ; Trouble du comportement : Très rare. Affections du système nerveux : Céphalées : Fréquent. Étourdissements, Tremblements : Peu fréquent. Affections oculaires : Vision trouble (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP), Cataracte, Glaucome : Fréquence indéterminée. Affections cardiaques : Palpitations : Fréquent ; Angor, Tachycardie, Arythmies cardiaques (fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) : Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dysphonie, Toux : Fréquent ; Irritation de la gorge, Bronchospasme : Peu fréquent. Affections gastro-intestinales : Nausées : Fréquent ; Bouche sèche : Peu fréquent. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Eczymoses : Peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Contractions musculaires : Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Infection des voies urinaires : Fréquent ; Rétention urinaire : Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleur thoracique : Peu fréquent. Description de certains effets indésirables. Pneumonie. L'étude KRONOS était une étude de 24 semaines conduite chez un total de 1 896 patients présentant une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 50 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 14 %), parmi lesquels 26 % avaient présenté une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude. L'incidence des événements de pneumonie confirmés rapportés sur une période allant jusqu'à 24 semaines était de 1,9 % (12 patients) avec Trixeo Aersphere (n = 639), 1,6 % (10 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgrammes (n = 625), 1,9 % (6 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté budésonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgrammes (n = 314) et 1,3 % (4 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/budésonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgrammes en ouvert (n = 318). Dans l'étude KRONOS, il n'y a eu aucun décès lié à une pneumonie avec Trixeo Aersphere. L'étude ETHOS était une étude de 52 semaines conduite chez un total de 8 529 patients (effectif de la population étudiée en termes de tolérance) présentant une BPCO modérée à très sévère et un antécédent d'exacerbations modérées ou sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 43 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 10 %). L'incidence de pneumonie confirmée était de 4,2 % (90 patients) avec Trixeo Aersphere (n = 2144), 3,5 % (75 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgrammes (n = 2124), 2,3 % (48 patients) avec FOR/GLY MDI 5/7,2 microgrammes (n = 2125) et 4,5 % (96 patients) avec FOR/BUD MDI 5/160 microgrammes (n = 2136). Dans l'étude ETHOS, il y a eu cinq décès liés à une pneumonie au cours de la phase de traitement de l'étude (deux avec FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, trois avec FOR/GLY MDI) et aucun avec Trixeo Aersphere). **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, Madox. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : <http://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/20/1498/001 56 doses, EU/1/20/1498/002 120 doses, EU/1/20/1498/003 360 doses (3 inhalateurs de 120 doses). **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 02/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. Ferguson GT et al. Lancet Respir Med. 2018;6:747-758; 2. Rabe KF et al. NEJM 2020;383:35-48; 3. Martinez FJ et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):553-564; 4. RCP TRIXEO AEROSPHERE®

Gardez le bon rythme



**1 AVC sur 5 est causé par une fibrillation auriculaire.⁴
Faites contrôler le rythme de votre cœur.**

lebonrythme.lu



LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de la Santé



SOCIÉTÉ
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE

Bristol Myers Squibb

Pfizer

Grâce à vous, il est possible de mieux prévenir les AVC ischémiques chez vos patients FA!¹

Cher Docteur,

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent.²

Au-delà de 40 ans, 1 personne sur 4 présentera un jour une fibrillation auriculaire (FA).²

La fibrillation auriculaire peut durer quelques minutes, quelques heures voire quelques jours. Si la fibrillation auriculaire est persistante, on risque de s'habituer aux symptômes et de les considérer comme normaux.

Toutefois, la fibrillation auriculaire peut également passer complètement inaperçue, et ne présenter aucun symptôme. Elle peut être découverte par hasard au cours d'un contrôle de routine. Jusqu'à 45% des personnes atteintes de FA ne le savent pas.³

1 AVC sur 5 est causé par une fibrillation auriculaire.⁴

Selon le National Stroke Association (USA), environ 15% des patients décèdent rapidement après l'AVC. Seuls 10% des victimes d'un AVC récupèrent complètement, 25% ont des séquelles mineures, 40% ont des séquelles modérées à sévères, nécessitant des soins spécifiques et 10% ont besoin de soins dans un établissement de soins infirmiers ou de soins de longue durée.⁵

Un AVC chez un patient atteint de FA est associé à un pronostic plus défavorable, une augmentation des complications médicales et neurologiques, ainsi qu'un taux de mortalité à l'hôpital plus élevé par rapport à un AVC chez un patient non atteint de FA.⁶

Heureusement, la fibrillation auriculaire se détecte facilement !

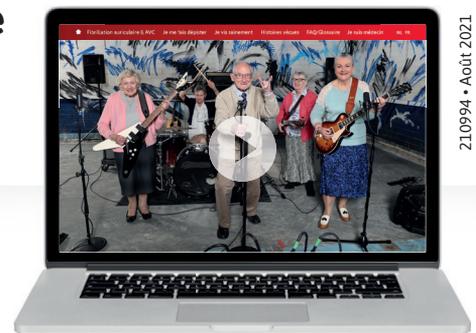
L'Alliance BMS/Pfizer, le Ministère de la Santé, la Société Luxembourgeoise de Cardiologie et BLËTZ, l'association des patients, vous propose de participer à la campagne de sensibilisation à la Fibrillation Auriculaire "Gardez le bon rythme" afin de sensibiliser le grand public à cette problématique.

Cette campagne sera diffusée sur les réseaux sociaux via un film. Vous pouvez commander des affiches et des brochures pour informer vos patients en contactant un de nos représentants via email: jacques.didier@pfizer.com ou hugues.ropson@pfizer.com

Un AVC ne peut plus être l'évènement qui met à jour une fibrillation auriculaire !

Votre rôle est essentiel, agissons ensemble pour une meilleure prévention !

www.lebonrythme.lu



210994 • Août 2021

Participation des Hôpitaux Robert Schuman à la cohorte TRANSCOV

Entre mi-Mars et mi-Avril 2020, environ 660 patients ont été transférés depuis quatre régions françaises dont les capacités en réanimation étaient menacées de saturation vers des services de réanimation d'autres pays dont le Luxembourg et les Hôpitaux Robert Schuman (HRS). TRANSCOV est un projet pluridisciplinaire français, coordonné par l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP) à la demande de la Direction Générale de la Santé, qui vise à évaluer l'impact de ces transferts. Le volet épidémiologique («cohorte Transcov») prévoit l'inclusion des patients transférés et d'un groupe contrôle, avec recueil d'informations cliniques.

Dr Jonathan Cimino.



Au sein des HRS, la cohorte TRANSCOV est pilotée par l'investigateur principal (Pr Dr Claude Braun) et par la cellule de recherche clinique (Dr Jonathan Cimino, responsable et Annie Joachimowicz, infirmière de recherche clinique).

Contexte de l'étude et prise en charge des patients français aux HRS

Confrontés à l'épidémie de COVID-19, les établissements hospitaliers français situés dans les régions à forte circulation du virus ont été confrontés à un afflux de patients sévères qui a dépassé les capacités initiales et augmenté en lits de réanimation. Au plus fort de l'épidémie en France dans la première quinzaine d'avril, plus de 32.000 patients COVID étaient hospitalisés. Sur la même période, plus de 7.000 patients étaient pris en charge en réanimation alors que, selon la statistique annuelle des établissements (SAE), l'offre disponible en situation habituelle est de l'ordre de 5.000 lits. En France, plusieurs réponses ont été apportées pour faire face à cette demande exceptionnelle, parmi lesquelles un dispositif de transfert de

patients sévères vers des services de réanimation situés dans des régions et pays voisins disposant de capacités d'accueil en lits de réanimation. Entre le 13/03/2020 et le 10/04/2020, 661 patients ont ainsi été transférés de quatre régions (Grand Est, Ile de France, Bourgogne-Franche-Comté et Corse) vers six régions (Bretagne, Pays de Loire, Centre Val de Loire, Nouvelle Aquitaine, Auvergne-Rhône-Alpes et Provence Alpes Côte d'Azur) et quatre pays (Allemagne, Suisse, Luxembourg, Autriche). L'organisation d'un tel dispositif de transfert est sans précédent. Il a mobilisé les équipes soignantes de quelques 80 établissements de santé qui ont envoyé des patients vers environ 170 établissements. Les agences régionales de santé et le ministère de la santé ont été fortement impliqués dans l'organisation de ces transferts. Dans un contexte d'urgence, leur mise en œuvre a nécessité d'innover dans les procédures cliniques, les collaborations, et de recourir à de nouvelles modalités de transport des patients (ex train médicalisé).

Entre mi-Mars et mi-Avril 2020, 4 patients ont été transférés aux HRS depuis quatre régions françaises dont

les capacités en réanimation étaient menacées de saturation. Les équipes soignantes des HRS ont été sur le pont pour adapter leur organisation et la logistique à la première vague d'infections au Covid-19. Une course contre la montre était enclenchée lors de cette première phase ascendante. La route devant l'hôpital au Kirchberg avait été bloquée pour installer une tente géante qui servait de poste médical avancé, une sorte de filtre médical par lequel tous les patients transitaient. La prise en charge des patients étaient répartis en trois filières: Covid-19, non Covid-19 et peut-être Covid-19. Un certains nombres de patients en réanimation, dont 4 patients venus de France grâce à l'aide proposée par le gouvernement luxembourgeois aux autorités françaises.

Objectif de l'étude

L'objectif général de la cohorte TRANSCOV est d'estimer l'impact en termes de morbidité/mortalité des transferts inter-régionaux et internationaux entre services de réanimation. L'hypothèse sous-jacente est que les patients choisis pour ces transferts distants étaient suffisamment stables pour supporter le stress additionnel d'une évacuation sanitaire prolongée. Ceci est corroboré par les témoignages et les documents de conduites à tenir défini dans l'urgence. Les



tients (ex âge, sexe, sévérité) et du transfert (ex vecteur, durée) ?

Le critère d'évaluation principal de l'étude est la survie des patients jusqu'à un an après la première admission à l'hôpital motivée par la maladie COVID. En complément de la survie du décès, les critères d'évaluation secondaires suivants seront utilisés dans les comparaisons entre modalités de transfert et entre patients «transférés» et «non transférés»:

- Stabilité hémodynamique et respiratoire à l'issue du transfert
- Durée de séjour en réanimation
- Durée totale d'hospitalisation
- Destination post hospitalisation

Impact du transfert des patients COVID sur la mortalité

questions se posent néanmoins quant à la survie et qualité de vie à moyen ou long terme de patients transférés comparativement à des patients comparables d'un point de vue pronostic.

Les objectifs spécifiques de la cohorte sont les suivants:

1. Décrire et comparer les caractéristiques cliniques qui distinguent les patients transférés de ceux non-transférés.
2. Comparer les caractéristiques cliniques des patients transférés en fonction des vecteurs utilisés.
3. Décrire l'impact immédiat des transferts sur les paramètres hémodynamiques et respiratoires des patients et ceci en fonction des vecteurs utilisés.
4. Comparer la survie des patients transférés versus celle des non-transférés à court (issue de l'hospitalisation en réanimation) moyen (30 jours) et long terme (jusqu'à un an).
5. Comparer le recours aux soins des patients transférés versus non-transférés dans l'année qui suit l'hospitalisation en réanimation.
6. Etudier si et dans quelle mesure l'impact du transfert a varié en fonction de caractéristiques des pa-

Selon une revue systématique récente, la mortalité des patients COVID-19 admis en réanimation est de l'ordre de 42%¹. En délestant des services de réanimation en menace de surcharge, la vague de transferts a selon toute probabilité permis à un grand nombre de patients sévèrement atteints de bénéficier de soins spécialisés nécessaires à leur survie. Son caractère inédit invite néanmoins à évaluer les processus mis en œuvre et leurs conséquences. Il est important de tirer toutes les leçons de l'expérience unique acquise au cours de cette période afin de guider la marche à suivre dans l'éventualité de futurs afflux localisés de patients sévères.

La littérature scientifique s'intéressant à l'impact clinique des transferts de patients en réanimation est limitée. Elle concerne principalement le transfert de patients vers des structures de soins

plus spécialisés² et, y compris dans ce cadre et à quelques exceptions près³, ne proposent pas de comparaison des patients transférés versus non transférés. Les modalités et l'impact d'une vague importante et concentrée dans le temps de transferts à visée de délestage de services de réanimation en surcharge doit être analysées. Par ailleurs, la pauvreté de la littérature contraste avec la pertinence de questions telles que, par exemple, l'impact de la durée des transferts, celui des ruptures de charge médicale ou matérielle, ou celui des événements indésirables survenus durant le transfert. Le grand nombre et la diversité des modalités des transferts lors de la vague des mois de Mars et Avril dernier offrent des conditions uniques de combler un déficit patent de connaissance sur ces sujets.

Respect de l'éthique

La cohorte TRANSCOV est une étude observationnelle qui s'intéresse à des modalités de prise en charge (transfert hors région, versus non transfert) qui se sont déroulées dans le passé. Aucune intervention expérimentale ne sera proposée aux participants de la cohorte. Les investigateurs du projet s'engagent à mettre en œuvre les moyens pour que les participants aient accès aux informations concernant le déroulement et les résultats de l'étude, ainsi qu'à suivre les règles qui garantissent le maintien de la confidentialité. Au Luxembourg et au sein des HRS, la cohorte TRANSCOV a reçu un avis positif du Comité National d'Ethique de Recherche (CNER, n° 202105/01 V2). Les résultats de cette étude sont attendus pour 2022. ■

Contact:
clinical.research@hopitauxschuman.lu

Références:

1. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. n/a(n/a). doi:10.1111/anae.15201
2. Hong TH, Lee H, Jung JJ, et al. Inter-Facility Transport on Extracorporeal Life Support: Clinical Outcomes and Comparative Analysis with In-house Patients. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;50(5):363-370. doi:10.5090/kjtcs.2017.50.5.363
3. Flabouris A, Hart GK, George C. Outcomes of patients admitted to tertiary intensive care units after interhospital transfer: comparison with patients admitted from emergency departments. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2008;10(2):97-105.

Etude AURORA: vers une meilleure compréhension des changements moléculaires à l'origine du cancer du sein métastatique

Le Luxembourg Institute of Health (LIH) et sa biobanque, l'Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL), ont contribué aux premiers résultats du projet européen AURORA, le plus grand programme de dépistage moléculaire basé sur de nombreuses biopsies appariées, sur des échantillons de sang et sur un riche ensemble de données cliniques et moléculaires collectées longitudinalement auprès de patients atteints de cancer du sein métastatique. Cela représente un effort logistique important et une ressource précieuse qui pourrait soutenir la génération d'hypothèses pour de nouvelles stratégies de traitement. À ce jour, l'analyse des données obtenues auprès des 381 premières patientes incluses dans l'étude a révélé des spécificités moléculaires et cliniques permettant de mieux comprendre ce type de cancer et son évolution.



Une étude européenne d'envergure

AURORA (*Aiming to Understand the Molecular Aberration in Metastatic Breast Cancer*) est un programme de recherche académique international basé sur le screening moléculaire – une analyse des gènes du cancer – et dédié à l'amélioration de la compréhension du cancer du sein métastatique (CSM). L'initiative a été lancée en 2014 par l'organisation internationale sans but lucratif *Breast International Group* (BIG), en collaboration avec l'Unité de soutien aux essais cliniques (*Clinical Trials Support Unit*) de l'Institut Jules Bordet (IJB-CTSU) et Frontier Science (Scotland) Ltd. Son

but est d'étudier les caractéristiques moléculaires et génétiques chez les patients atteints de CSM soit récurrent ou avancé et ne pouvant pas faire l'objet de traitement. La vaste collection d'échantillons de tumeurs primaires et métastatiques, obtenus auprès des patients soit lors du diagnostic de la maladie, soit après une ligne de traitement, et des données cliniques de haute qualité permettent aux chercheurs d'étudier les changements moléculaires qui se produisent lorsque le cancer du sein commence à se propager, mais aussi tout au long de son évolution métastatique.

L'étude, qui a débuté au Luxembourg en septembre 2014, a depuis recruté

plus de 1.000 patients en total, dont 48 spécifiquement au Luxembourg (voir encadré). Un plan ambitieux visant à inclure d'autres populations de patientes avec des formes particulièrement agressives et actuellement sans option de traitement et donc incurables, telles que le cancer du sein triple négatif, est également en cours.

AURORA est également soutenu par les généreuses contributions de plusieurs instances - *Breast Cancer Research Foundation*®, Fondation Cancer (Luxembourg), *NIF Foundation*, *Barrie and Deena Webb*, *Candriam*, *Fondation Futur 21*, *Sogerim*, *Think Pink Belgium (SMART Fund)* – et de nombreux donateurs particuliers.

«Son but est d'étudier les caractéristiques moléculaires et génétiques chez les patients atteints de CSM soit récurrent ou avancé et ne pouvant pas faire l'objet de traitement.»

AURORA bénéficie également du soutien du *Fund Friends* de BIG, dont la gestion est assurée par la Fondation Roi Baudouin.



AURORA en chiffres

- 1.150 femmes et hommes atteints d'un cancer du sein (métastatique) avancé participent déjà à l'étude AURORA.
- Au total, 30.000 échantillons de sang et de tissu tumoral seront collectés.
- 411 gènes de tumeurs primaires et métastatiques sont analysés.
- 11 pays sont impliqués dans le projet: Belgique, Allemagne, Islande, Italie, Portugal, Luxembourg, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni et Autriche.
- Plus de 60 hôpitaux participent à l'étude.

quées dans la collecte d'échantillons du patient au moment de l'inclusion dans l'étude et dans leur suivi, en collaboration avec les médecins du CHL. En tant que biobanque de l'étude, IBBL se charge du stockage à long terme des échantillons, et de la préparation des blocs de paraffine des biopsies des métastases, envoyés par la suite au laboratoire central en Belgique.

L'implication du CIEC et de l'IBBL dans les différentes étapes du projet AURORA est comme suit:

Faisabilité de l'étude

Etant donné que le CIEC (LIH) est l'interlocuteur principal de la recherche clinique au Luxembourg, les sponsors, qu'ils soient académiques ou privés, s'adressent au CIEC pour proposer les études cliniques. Puis ce sont les attachés de recherche clinique (ARC) du CIEC qui contactent les médecins pour leur présenter l'étude (cette étape est appelée faisabilité). Ainsi, dans le cadre de l'étude AURORA, les ARC se sont spécifiquement adressés aux oncologues du CHL travaillant sur le cancer du sein.

Préparation du dossier de soumission

Une fois que l'approbation des médecins investigateurs et des différents partenaires est obtenue, et que le sponsor (BIG) valide aussi le site d'étude, la prochaine étape consiste à obtenir l'accord des autorités réglementaires pour que l'étude puisse se réaliser au Luxembourg. Dans ce contexte, les ARCs du CIEC constituent le dossier de soumission nécessaire, en étroite collaboration avec le

département légal et le Data Protection Office du LIH, ainsi que la cellule recherche du CHL. Le dossier est ensuite soumis au CNER et au Ministère de la Santé pour approbation.

Visite de mise en place

Une fois que les autorités réglementaires ont donné leur accord, les ARCs organisent la visite de mise en place (SIV) de l'étude qui marquera aussi la date de début des inclusions dans celle-ci (ouverture du site). Pour cette étape, tous les partenaires impliqués sont réunis. Dans le cas d'AURORA, cela comprend le CIEC, les médecins investigateurs du CHL, le responsable du laboratoire de biochimie du CHL, la cellule recherche du CHL, le LNS et l'IBBL. Lors de cette visite, un représentant du sponsor vient pour présenter l'étude d'un point de vue pratique et les outils nécessaires au bon déroulement du projet.

Déroulement de l'étude AURORA

Trois étapes sont nécessaires:

Etape de screening: lors de la consultation avec un des médecins investigateurs, si un patient ayant un cancer du sein en récurrence répond aux critères d'inclusion, le médecin lui présente l'étude et lui propose de participer à celle-ci. Avant de donner une réponse, le patient nécessite un temps de réflexion pour prendre une décision. Le médecin informe le coordinateur de l'étude du CIEC d'une inclusion potentielle. Le coordinateur fournit les documents nécessaires au médecin pour effectuer l'inclusion du patient dans l'étude.

Etape d'inclusion: lors de la consultation suivante, le patient signe le consentement éclairé, un document qui valide de façon officielle et légale sa participation à l'étude clinique. Cette consultation a pour but d'informer le patient du diagnostic, c'est-à-dire la récurrence de son cancer du sein et la nécessité d'une chirurgie pour identifier exactement toutes les caractéristiques de la récurrence. Le médecin informe le coordinateur du CIEC de la signature du consentement et de la

Le LIH et l'IBBL: des partenaires clés

Le LIH, et plus précisément son Centre d'Investigation et d'Épidémiologie Clinique (CIEC), et IBBL jouent un rôle central dans le projet. Le CIEC est l'interlocuteur représentant le Luxembourg auprès du sponsor, agissant en tant que coordinateur entre les différents participants à l'étude, le promoteur (*Breast International Group* – BIG) et les différents instituts luxembourgeois impliqués, à savoir le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), le Laboratoire National de Santé (LNS) et IBBL. Les attachés de recherche clinique du CIEC ont contribué aux phases initiales du projet, telles que l'évaluation de la faisabilité et la soumission de la documentation nécessaire au Comité national d'éthique de la recherche (CNER) et au Ministère de la santé pour approbation, tandis que les infirmières du CIEC ont été impli-

date de la chirurgie, l'heure et le nom du chirurgien. Un numéro d'étude pour le patient est créé (la randomisation). Ce numéro identifiera le patient auprès du sponsor dans l'étude. Le coordinateur au CIEC doit organiser la logistique au moment de la chirurgie. En effet, pour la validation complète de l'inclusion du patient dans l'étude, des examens supplémentaires sur les échantillons du patient doivent être réalisés. Ainsi, du sang et du sérum seront prélevés, et deux biopsies supplémentaires de la tumeur seront effectuées en plus du prélèvement pour l'ana-pathologie au moment de la chirurgie pour le diagnostic. Cette étape pratique de la collecte des échantillons pour le sponsor est gérée par les infirmiers du CIEC.

Pour cette étape d'inclusion, le laboratoire de biochimie et d'hématologie du CHL est aussi mis à contribution pour la préparation des échantillons de sang et de sérum prélevés par les infirmiers du CIEC. L'IBBL fournira la carboglace nécessaire au stockage d'une des biopsies, tandis que l'autre biopsie sera préparée en bloc de paraffine par le pathologiste de l'IBBL et stocké de façon temporaire dans leur locaux. Le LNS fournit le bloc de paraffine de la tumeur primaire du patient stocké dans leurs locaux.

Une fois tous les prélèvements effectués, le coordinateur de l'étude doit organiser l'envoi des échantillons chez le sponsor au laboratoire central en Belgique. Il rassemble les échantillons se trouvant au CHL, à l'IBBL et au LNS à envoyer au CHL ou au CIEC, lieu de stockage temporaire avant l'arrivée du transporteur.

Visite de suivi du patient: le patient est suivi régulièrement tout au long de son parcours à l'hôpital par le mé-

decin. Pour ce faire, un prélèvement de deux tubes de sang et un tube de sérum doit être effectué une fois tous les six mois, sous la coordination du coordinateur de l'étude du CIEC. Le CHL est impliqué dans cette étape, en prenant en charge la préparation des échantillons et le stockage à long terme. Le coordinateur du CIEC remplit également sur une e-plateforme (e-crf), mise à disposition par le sponsor, un questionnaire en relation avec la maladie du patient, l'évolution et le traitement en cours. Cette plateforme doit être mise à jour régulièrement. De plus, une réunion téléphonique trimestrielle est organisée avec le sponsor pour faire le point de l'étude au Luxembourg.

Les résultats préliminaires

Les résultats préliminaires de l'étude ont été publiés en juin 2021 dans «*Cancer Discovery*», un journal à haut facteur d'impact de l'*American Association for Cancer Research*. Notamment, les chercheurs ont identifié les changements moléculaires les plus fréquents dans les échantillons métastatiques. Ces changements portent sur les gènes conducteurs (dans 10% des échantillons) et sur les variabilités du nombre de copies d'un gène (dans 30% des échantillons). Ces observations pourraient mener au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les patientes atteintes d'un CSM.

Le programme a déjà généré le plus grand ensemble de données de séquençage d'ARN (RNAseq) dans le CSM. Les analyses des données RNAseq des échantillons appariés primaires et métastatiques provenant des mêmes patientes ont montré que, dans 36 % des cas, le sous-type intrinsèque du cancer du sein évolue entre la maladie primaire et la maladie métas-

tatique, généralement vers une forme plus agressive. Cela peut avoir des implications thérapeutiques et nécessite une évaluation plus approfondie.

Les analyses ont également indiqué que les cancers métastatiques exprimaient moins de gènes liés au système immunitaire et avaient une composition cellulaire immunitaire différente, ce qui peut créer un microenvironnement plus favorable à leur développement. En outre, les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-négatif pour les récepteurs hormonaux (HR+) et qui présentaient simultanément une charge mutationnelle tumorale («*tumour mutational burden*» - TMB) élevée dans leurs tumeurs primitives présentaient à la fois une survie globale plus courte et un délai de récurrence plus court, ce qui indique que la TMB est un facteur de mauvais pronostic indépendant. L'équipe de recherche a également constaté que plus de 50% des patients présentaient des changements moléculaires qui pourraient être associés aux thérapies ciblées existantes, soulignant l'impact potentiel du dépistage moléculaire dans la prise en charge du CSM. Ces résultats feront l'objet d'une validation additionnelle dans la cohorte complète des patients AURORA.

«*Nous sommes très fiers d'avoir mis notre expertise dans la recherche clinique et dans le stockage et traitement d'échantillons biologiques au service de cette grande étude collaborative paneuropéenne, et d'avoir ainsi contribué à ces premiers résultats, qui soutiendront le développement de nouvelles thérapies et, à terme, amélioreront le pronostic pour les patientes.*», explique le Dr Nassera Aouali, coordinatrice du projet AURORA au Luxembourg. ■

Pour plus d'informations:

www.cancersein.ch/l/groupe-sein-chl/2021/7/19/recherche-au-luxembourg-etude-aurora

www.bordet.be/fr/lactus/lun-28062021-0917/l-etude-europeenne-aurora-livre-ses-premiers-resultats

«Le LIH, et plus précisément son Centre d'Investigation et d'Épidémiologie Clinique (CIEC), et IBBL jouent un rôle central dans le projet.»

Nouveau
remboursement en LLC

La nouvelle génération d'inhibiteur sélectif de la Tyrosine Kinase de Bruton^{1,2}

CALQUENCE®

La confiance à
long terme³

81% RÉDUCTION DE RISQUE
DANS LA PROGRESSION DE LA MALADIE OU DE DÉCÈS

après 4 ans de suivi avec Calquence® vs G + Clb chez des patients atteints de LLC non précédemment traités (HR = 0,19, p < 0,0001)^{4,5}

HEAD-TO-HEAD DATA VS IBRUTINIB

↓

TAUX DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE DE TOUS GRADES SIGNIFICATIVEMENT RÉDUIT VS IBRUTINIB DANS LA LLC RÉCIDIVANTE/RÉFRACTAIRE

Le critère principal de non-infériorité concernant l'efficacité a été atteint^{6,7}

ANNONCÉ LORS DE
L'ASCO ET L'EHA 2021⁴⁻⁷

REMBOURSÉ AU GDL
DEPUIS LE 1ER AOÛT 2021⁹

Dès la **1^{re}**
LIGNE⁸

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, #S148], 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®, juin 2021.

9. <https://cns.public.lu/fr/professionnels-sante/medicaments/liste-positive.html>

NS ID LU-0193-Revision date 08/2021-LB Local code 1063



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 Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique "Effets indésirables" pour les modalités de déclaration des effets indésirables. 1. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Calquence 100 mg, gélules. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 100 mg d'acalabrutinib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule, gélule de taille 1 (20 mm) dotée d'un corps blanc portant l'inscription « ACA 100 mg » à l'encre noire. 4. **INFORMATIONS CLINIQUES** 4.1 **Indications thérapeutiques** Calquence, en monothérapie ou en association avec l'abiruzumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traitée. Calquence, en monothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu ou moins un traitement antérieur. 4.2 **Posologie et mode d'administration** Le traitement par ce médicament doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Posologie. La dose recommandée est de 100 mg d'acalabrutinib deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg). Voir le Résumé des caractéristiques du produit de l'abiruzumab pour les informations relatives à la posologie recommandée de ce médicament. L'intervalle entre deux prises est d'environ 12 heures. Le traitement par Calquence doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. **Ajustements posologiques Effets indésirables** Les modifications posologiques recommandées suite à des effets indésirables de grade ≥ 3 survenus lors de la prise de Calquence, sont présentées dans le Tableau 1. **Tableau 1. Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables**

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, Thrombopénie de grade 4 Ou Neutropénie de grade 4 durant plus de 7 jours consécutifs non hématologiques de grade 3 ou plus	Première et deuxième fois	Interrompre Calquence Une fois la toxicité revenue au grade 1 ou au niveau initial, Calquence peut être reprise à 100 mg environ toutes les 12 heures
	Troisième fois	Interrompre Calquence Une fois la toxicité revenue au grade 1 ou au niveau initial, Calquence peut être reprise à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour
	Quatrième fois	Arrêter Calquence

*Gradation des effets indésirables établie d'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Interactions Les recommandations concernant l'utilisation de Calquence avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A et des médicaments diminuant l'acidité gastrique sont présentées dans le Tableau 2 (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). **Tableau 2. Utilisation avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A et des médicaments diminuant l'acidité gastrique**

	Médicament co-administré	Utilisation recommandée de Calquence
Inhibiteurs du CYP3A	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.
	Inhibiteur modéré du CYP3A	Pos 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	Pos 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.
	Anti-acides	Les prises des deux médicaments doivent être espacées d'au moins 2 heures.

Qualité de dose Si l'oubli de la dose de Calquence remonte à plus de 3 heures, le patient doit être informé de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas doubler la dose de Calquence pour compenser la dose oubliée. Populations particulières Sujets âgés Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Insuffisance rénale Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ont été traités dans les études cliniques avec Calquence. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min). L'hydratation doit être maintenue et les taux de créatinine sériques surveillés périodiquement. Calquence ne doit être administré à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) que si la bénéfice l'emporte sur le risque et les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels signes de toxicité. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dialysés (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Insuffisance hépatique Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A, Child-Pugh B, ou bilirubine totale comprise entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] avec ou sans élévation d'ASAT). Cependant, les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels signes de toxicité. Il n'est pas recommandé d'utiliser Calquence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C ou bilirubine totale > 3 fois [LSN] avec ou sans élévation d'ASAT) (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). **Medicaments à risque** Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études cliniques sur Calquence. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Calquence chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Calquence est destiné à être utilisé par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Les gélules ne doivent pas être mâchées, dissoutes ou ouvertes, car cela pourrait affecter l'absorption du médicament dans l'organisme. 4.3 **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP. 4.4 **Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance Sur les 1 040 patients traités par Calquence en monothérapie, les effets indésirables de tout grade les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) étaient les suivants : infection (66,7 %), céphalées (37,8 %), diarrhée (36,7 %), hématomas (34,1 %), douleurs musculo-squelettiques (33,1 %), nausées (21,7 %), fatigue (21,3 %), toux (21 %) et rash (20,3 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) étaient les suivants : infection (17,6 %), leucopénie (14,3 %) neutropénie (14,2 %) et anémie (7,8 %). Sur les 223 patients traités par Calquence en association, les effets indésirables de tout grade les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) étaient les suivants : infection (74 %), douleurs musculo-squelettiques (44,8 %), diarrhée (43,9 %), céphalées (43 %), leucopénie (31,8 %), neutropénie (31,8 %), toux (30,5 %), fatigue (30,5 %), arthralgie (26,9 %), nausées (26,9 %), étourdissements (23,8 %) et constipation (20,2 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) étaient les suivants : leucopénie (30 %), neutropénie (30 %), infection (21,5 %), thrombopénie (9 %) et anémie (5,8 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques conduites chez des patients recevant Calquence pour le traitement de cancers hématologiques. La durée médiane du traitement par Calquence dans la totalité de la population incluse était de 26,2 mois. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie de la manière 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 indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 3. Effets indésirables des patients atteints de cancers hématologiques et traités par acalabrutinib en monothérapie (n = 1 040)**

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE)	Fréquence des événements de grade CTCAE ≥ 3 ^a
Infections et infestations	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 %
	Rhinopharyngite	Fréquent (7,4 %)	0 %
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Bronchite	Fréquent (7,6 %)	0,3 %
	Infections à herpèsvirus ^b	Fréquent (5,9 %)	0,7 %
	Infections à Aspergillus ^c	Peu fréquent (0,5 %)	0,4 %
	Réactivation de l'hépatite B	Peu fréquent (0,1 %)	0,1 %
	Second cancer primitif ^d	Très fréquent (12,2 %)	4,1 %
Affections hématologiques et du système lymphatique	Cancer cutané non mélanocytaire ^e	Fréquent (6,6 %)	0,5 %
	SCP sauf cancer cutané non mélanocytaire ^e	Fréquent (6,5 %)	3,8 %
	Neutropénie ^f	Très fréquent (15,7 %)	14,2 %
	Anémie ^f	Très fréquent (13,8 %)	7,8 %
	Thrombopénie ^f	Fréquent (8,9 %)	4,8 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Lymphocytose	Peu fréquent (0,3 %)	0,2 %
	Syndrome de lyse tumorale ^g	Peu fréquent (0,5 %)	0,4 %
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent (37,8 %)	1,1 %
	Étourdissements	Très fréquent (13,4 %)	0,2 %
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire/Flutter ^h	Fréquent (4,4 %)	1,3 %
	Hématomes ⁱ	Très fréquent (34,1 %)	0 %
Affections vasculaires	Contusion	Très fréquent (21,7 %)	0 %
	Pétéchies	Très fréquent (10,7 %)	0 %
	Echymoses	Fréquent (6,3 %)	0 %
	Hémorragie ^j	Très fréquent (12,6 %)	1,8 %
	Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent (2,3 %)	0,6 %
Affections gastro-intestinales	Hémorragie intracrânienne	Fréquent (1 %)	0,5 %
	Épistaxis	Fréquent (7 %)	0,3 %

Pays	Numéro National	Calquence ^o	Prix ex-usine (hors TVA)
Belgique	/	100mg 60 caps.	5740,20 €
Luxembourg	0904866	100mg 60 caps.	5740,20 €

La procédure de remboursement est actuellement en cours en Belgique

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 ^k	Très fréquent (12,5 %)	1 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^l	Très fréquent (20,3 %)	0,6 %
	Douleurs musculo-squelettiques ^m	Très fréquent (33,1 %)	1,5 %
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Très fréquent (19,1 %)	0,7 %
	Fatigue	Très fréquent (21,3 %)	1,7 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent (5,3 %)	0,8 %	0,8 %
	Diminution de l'hémoglobine ⁿ	Très fréquent (42,6 %)	10,1 %
Investigations ^o (Conclusions basées sur les résultats des tests)	Diminution du nombre absolu de neutrophiles ^p	Très fréquent (41,8 %)	20,7 %
	Diminution des plaquettes ^q	Très fréquent (31,1 %)	6,9 %

^aD'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). ^bInclut de multiples termes d'effet indésirable. ^cUn cas de syndrome de lyse tumorale induit par le médicament a été observé dans les bras acalabrutinib dans l'étude ASCEND. ^dReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ^ePrésenté sous forme de valeurs de grade CTCAE. **Tableau 4. Effets indésirables des patients atteints de cancers hématologiques et traités par acalabrutinib en association (n = 223)**

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Fréquence globale (tous grades CTCAE)	Fréquence des événements de grade CTCAE ≥ 3 ^a
Infections et infestations	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 %
	Bronchite	Fréquent (9,9 %)	0 %
	Infections à herpèsvirus ^b	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 ^c	Très rare (0 %)	0 %
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Second cancer primitif ^d	Très fréquent (13 %)	4,0 %
	Cancer cutané non mélanocytaire ^e	Fréquent (7,6 %)	0,4 %
	SCP sauf cancer cutané non mélanocytaire ^e	Fréquent (6,3 %)	3,6 %
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^f	Très fréquent (31,8 %)	30 %
	Thrombopénie ^f	Très fréquent (13,9 %)	9 %
	Anémie ^f	Très fréquent (11,7 %)	5,8 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Lymphocytose	Peu fréquent (0,4 %)	0,4 %
	Syndrome de lyse tumorale ^g	Peu fréquent (1,8 %)	1,3 %
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent (43 %)	0,9 %
	Étourdissements	Très fréquent (23,8 %)	0 %
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire/Flutter ^h	Fréquent (3,1 %)	0,9 %
	Hématomes ⁱ	Très fréquent (38,6 %)	0 %
Affections vasculaires	Contusion	Très fréquent (27,4 %)	0 %
	Pétéchies	Très fréquent (11,2 %)	0 %
	Echymoses	Fréquent (3,1 %)	0 %
	Hémorragie ^j	Très fréquent (17,5 %)	1,3 %
	Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent (3,6 %)	0,9 %
Affections gastro-intestinales	Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent (0,9 %)	0 %
	Épistaxis	Fréquent (8,5 %)	0 %
	Diarrhée	Très fréquent (43,9 %)	4,5 %
	Nausées	Très fréquent (26,9 %)	0 %
	Constipation	Très fréquent (20,2 %)	0 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Vomissements	Très fréquent (19,3 %)	0,9 %
	Douleurs abdominales ^k	Très fréquent (14,8 %)	1,3 %
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rash ^l	Très fréquent (30,9 %)	1,8 %
	Douleurs musculo-squelettiques ^m	Très fréquent (44,8 %)	2,2 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Arthralgie	Très fréquent (26,9 %)	1,3 %
	Fatigue	Très fréquent (30,5 %)	1,8 %
Investigations ^o (Conclusions basées sur les résultats des tests)	Asthénie	Fréquent (7,6 %)	0,4 %
	Diminution du nombre absolu de neutrophiles ^p	Très fréquent (57,4 %)	35 %
	Diminution des plaquettes ^q	Très fréquent (46,2 %)	10,8 %
Affections vasculaires	Diminution de l'hémoglobine ⁿ	Très fréquent (43,9 %)	9 %

^aD'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). ^bInclut de multiples termes d'effet indésirable. ^cUn cas de syndrome de lyse tumorale induit par le médicament a été observé dans les bras acalabrutinib dans l'étude ASCEND. ^dReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ^ePrésenté sous forme de valeurs de grade CTCAE. ^fReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ^gPrésenté sous forme de valeurs de grade CTCAE. ^hReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ⁱPrésenté sous forme de valeurs de grade CTCAE. ^jReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ^kReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ^lReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ^mReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ⁿReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ^oReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ^pReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. ^qReprésente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés. **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Modou Site internet: www.nfrf.be/medicaments. **France** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Modou Site internet: www.nfrf.be/medicaments. **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy-Brittelle de Biologie (BBB) CHRU de Nancy Hôpitaux de Brabois Rue du Marwan 54 111 VANDEUVERE LES NANCY CEDEX TEL : (+33) 3 63 65 60 85 / 87 Email: cpr@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hornum Tel. : (+352) 2478 5592 Email: pharmacovigilance@ms.dat. lu.lien pour le formulaire : https://rucht.nrd.lu/fr/entrees/sacten/sante/medicaments/notifications-effets-indesirables-medicaments.html 5. **TITULAIRE DE LAutorisation de mise sur le marché AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje, Suède** 6. **NUMÉROS D'AUTHORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/20/1479/001 EU/1/20/1479/002 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale 8. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 06/2021** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Survivances romaines (1)



Relief en pierre avec médecin soignant un soldat © Römisch-Germanisches Museum, Köln

A défaut de diplômes le titre de spécialiste était tout à fait aléatoire chez les Romains: qui se sentait attiré par les plaies et fractures s'appelait chirurgien, qui préférait le traitement par les plantes s'appelait médecin. Les Grecs déjà avaient connu une certaine spécialisation: auriculaire, dentistes, herniaire, lithotomistes, oculiste. Pourquoi apprendre toute la médecine si une petite partie suffit pour nourrir son maître ? Les centres urbains et balnéaires évidemment favorisaient cette tendance, le plat-pays nourrissant plutôt des généralistes Jean-fait-tout. Observation inattendue: une ville comme Pompey ne connaissait que des cabinets de médecine générale.

Dr Henri Kugener

Médecins romains dans la «Grande région»

En Belgique

Les vestiges romains abondent en Wallonie, en particulier dans la région d'Arlon. Des documents sur la médecine belgo-romaine se trouvent au Musée Curtius de Liège et au Musée archéologique d'Arlon.

En France

- stèle funéraire d'un oculiste au musée de Bar-le-Duc,
- stèle de la femme-médecin de Metz aux Musées de la Cour d'Or,
- «VICTOR(ino) medico Mediom(atri-ci) uxor posuit - l'épouse fait ériger cette pierre en mémoire de son mari Victor, médecin - une pierre tombale trouvée à Autun (Bernard

Rémy, Les inscriptions de médecins en Gaule, Gallia Vol.42 N°1 (1984) p.141) - une pierre (CIL XIII 2674) perdue. Une stèle votive à Hygie (Danielle Gourevitch, Présence de la médecine rationnelle gréco-romaine en Gaule, Revue archéologique du Centre de la France, Année 1982, 21-3 p.203) et une stèle d'une „MEDICA“, d'une femme médecin aux Musées de la Cour d'Or de Metz.

Outre Moselle

Présence de médecins dans la ville de Trèves romaine. Une sage-femme attestée par sa tombe: „IULIA PIER/ IS OBSTETRIX/ hic iacet/ nulli gra/ vis“ (C.I.L XIII, 3706) - ci-gît la sage-femme Julie, elle aidait tout un chacun - une sage-femme originaire de Grèce, des montagnes du Pieros en Thessalie.

Cette présence grecque est tout à fait caractéristique de la médecine romaine pratiquée avant tout par des esclaves grecs, au service de grands propriétaires romains. Présence d'un temple dédié à Esculape sur l'emplacement actuel d'un hôpital, le *Mutterhaus der Borromäerinnen*.

A Wederath dans le Hunsrück (Belginum gallo-romain) une inscription (tombe 1539) évoque une femme-chirurgien.

Ces documents dans le voisinage du Luxembourg nous permettent de nous forger une petite idée de la réalité médicale dans nos régions.

Effigie d'Esculape à Fennange ?

Du fait de leur volume et de leur poids plusieurs „Viergöttersteine“ ont survécu au Luxembourg [Berdorf (sous l'autel de l'église paroissiale), „Vierherrenmarke“ (Bettembourg), Musée de Dudelange, Helperknapp (perdu),

Schönberg lez Kehlen (parvis du cimetière)].

Sur la pierre d'autel avec quatre divinités, trouvée dans la chapelle de Fenningen lez Bettembourg on décèle une tête de femme avec un ruban sur le front - le relief pourrait représenter Hygie, la déesse de la santé. Qui plus est, Charles Ternes (1939-2004), fils de médecin, donc discrètement «marqué», entrevoit un Esculape sur l'une des faces de cette pierre: „*dieser [Aeskulap] wäre unter Umständen in dem bärtigen Gott in der gegenüberliegenden Nische zu erkennen*“ (Ch. Ternes, *Das römische Luxemburg*, Raggi-Verlag Küsnacht-Zürich 1974 p.106) - le personnage barbu serait éventuellement Esculape. A remarquer la prudence de monsieur Ternes.

Sur le Titelberg à Lamadelaine on trouva la stèle qu'un certain MEDICO posa pour son épouse Julia. «*Dans certains cas, la partie supérieure [du monument] est triangulaire, comme pour le Medicus de Pétange qui fit faire une dédicace pour Julia, son épouse bien aimée et Julia lulla, fille de Pothus, sur le Titelberg*» (Charles Marie Ternes, *Le grand-duché de Luxembourg à l'époque romaine*,



Esculape (?) barbu de Fennange
(Source: www.quintus.lu/mittelalter/kayltalgeschichte/viergoetterstein/viergoetterstein.htm)

CAW & Seman 1991 p.). Était-il médecin ? Un doute subsiste.

Un médecin oculiste à Dalheim

A Dalheim, station militaire sur l'axe Metz-Trèves, des instruments de petite chirurgie furent identifiés. Les spatules complètent l'image d'une médecine scientifique inspirée par la tradition hippocratique-galénique gréco-romaine.

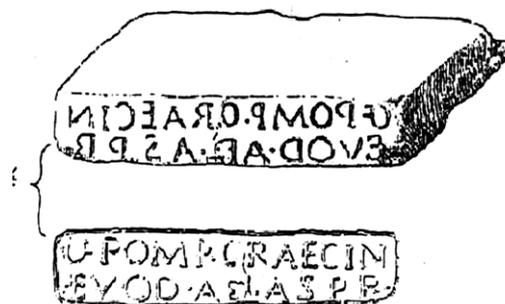
Présence ou passage sur le site de Dalheim d'un médecin oculiste. De sa trousse un «cachet» de ~34 mm de côté conservé au Musée de l'Etat au Fischmarkt. Telles pierres sigillaires à l'usage des fabricants de collyres sont une particularité de la Gaule. L'inscription donnait le nom de l'oculiste et du médicament. Le cachet était appliqué directement sur le médicament (bâtons de collyres) délivré au patient.

Voici la description que le Dr Namur donna en 1851 du cachet de Dalheim:

«*Plaque carrée, de matière argileuse, teinte par l'oxyde de fer, offrant, sur les deux côtés opposés, des inscriptions de ligne chacune, incisées et écrites à rebours. L'une des faces porte l'inscription que nous donnons infra; l'autre est illisible (Keiffer). Contrairement à Keiffer, Espérandieu lit le 2° côté: Q POMP GRAECIN"/...S AD DI...//. Il complète L 2: [DIAMI]S(VS) AD DI(ATHESES)*».

Voici le texte, plus explicite, que nous trouvons dans la presse populaire en 1865:

«*C'est une laque carrée, de matière argileuse, teinte par l'oxyde de fer, d'une épaisseur de 0m,008. Elle porte, sur deux côtés opposés, dans le sens de l'épaisseur, des inscriptions, de deux lignes chacune. Ces inscriptions sont incisées et écrites à rebours.*



(Namur, *Publications de la Section historique de l'Institut grand-ducal de Luxembourg VII* (1851) p.134 tab. XII fig.2, cit.: Hémécht, *Inscriptions antiques* 1^{er} juillet 1965).

Le côté le plus étroit, long de 0m,034 porte sur deux lignes:

**of. Pomp. graecin.
Evod. ad. aspr.**

Nous interprétons: *officina Pompeji ou Pomponii graecini Evodes ad aspritudinem.*

Le côté opposé, long de 0m,038, porte également sur deux lignes, une inscription presque illisible. Pour autant que les lettres nous permettent de l'admettre, la première ligne portait: **of. Pomp. graecii**, semblable à la première ligne de l'autre côté, excepté qu'ici, dans le mot *graecii*, placé pour *graecin*, le jambage gauche fait fonction à la fois de la lettre *i*, qui est omise, ce qui est indiqué par le trait horizontal placé sur le *n*. Nous croyions qu'il n'y a pas à douter que nous ayons sous les yeux une estampille ou un cachet de médecin; ce que va nous démontrer le mot *Evod* de la seconde ligne.

Le mot *Evod*, placé pour *Evodes*, nous donne la clef de l'inscription. C'est le cachet d'un médecin oculiste. *Evodes*, dit *Facciolati*, est *quoddam collyrium, id est medicamentum ex solidis rebus confectum, ad varios usu tereti fere figura in modum caudae muris truncatae. Collyrium est praetera, dir le même auteur, medicamentum sive liquidum, sive solidum, ad oculos morbos.*

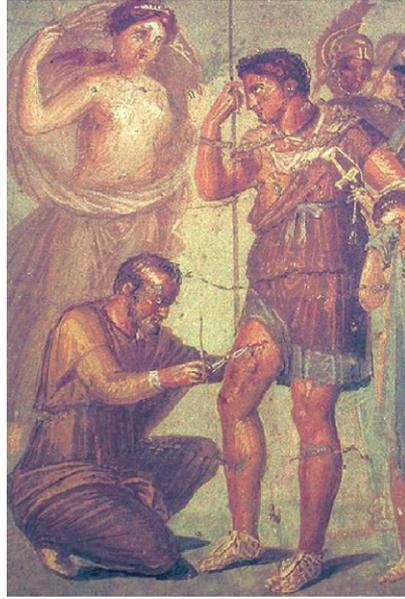
Horace (Sat. 1, 5, 50) emploie le mot dans cette acception. Notre médicament est donc un onguent émollient qu'on employait dans les maladies d'yeux» (L'Union, 1 mars 1865 p.2).

- un cachet «bon marché» puisque fait en argile séchée et portant un texte sur deux des quatre faces latérales seulement - les cachets «de qualité» étaient faits en stéatite verte ou en schiste et gravés sur les 4 flancs (Jacques Voinot, Les cachets à collyres dans le monde romain, Ed. Monique Mergoïl, 1999).

Le texte fait référence à un médecin d'origine grecque. Depuis qu'on a découvert à Ratisbonne un cachet portant en toutes lettres le nom de „Q. Pompeius Graecinus” - certainement le même médecin que celui auquel le cachet de Dalheim fait référence (Peter Goessler, Zur Frage der gallorömischen Augenarzt-Stempel, Germania 22, 1938, 24ff; cit. Ernst



Stèle funéraire d'une femme médecin (Musée de Metz).



Naples, Musée de Pompéi, maison de Siricus (VII, 1, 47), Lapax et Enée

Künzl, Medizinische Instrumente aus Sepulkralfunden der römischen Kaiserzeit, 1983 p.37) - la lecture Pompeius est préférée à celle de Pomponius.

Des collyres destinés à traiter des «aspritudines» ont été trouvés sur plusieurs sites: c'est que les «rugosités» accompagnaient les troupes romaines depuis que Rome avait mis la main sur l'Égypte: le trachôme, une infection bactérienne causée par *chlamydia trachomatis* est hautement infectieux.

Fracture mal réduite

La situation se dégrada avec les invasions barbares: le fémur trouvé sur les hauteurs surplombant la ville de Grevenmacher témoigne d'une piètre assistance médicale - la fracture d'un tibia était guérie dans une position désastreuse, en baïonnette... ■

Découvrez la suite de cet article dans notre prochaine édition.

Relaxine

30 comprimés pelliculés
Prix public : € 11,43
N° national : 0243687

Extrait de valériane
(*Valeriana officinalis* L. radix) 500 mg

Endormissement^{1,2,3}
Sommeil^{1,3}
Nervosité et anxiété³



RÉSUMÉ
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament.
DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Relaxine, comprimés pelliculés
2. COMPOSITION 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. **INDICATIONS CLINIQUES**
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, 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 : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance : Avenue Gallilée 5/03 - 1210 BRUXELLES. Site internet: www.notifoneffetindesirable.be et e-mail: adr@fmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. crpv@chru-nancy.fr ; Tél. : (+33) 3 85 60 85 / 87 ; Fax : (+33) 3 83 65 61 33 ; Ou Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg. pharmacovigilance@ms.etat.lu ; Tél. : (+352)247-85592 ; Fax : (+352)247-95615. 4.9. **Surdosage**: Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompt immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. 5. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**: 5.1. **Propriétés pharmacodynamiques**: Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. 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 valériénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérimentation animale (souris) a révélé une action déprimante centrale spécifique de l'acide valériénique. 5.2. **Propriétés pharmacocinétiques**: On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. 5.3. **Données de sécurité préclinique** : Données non fournies. 6. **DONNÉES 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 MARCHÉ** : Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tél. : +32 (0)2374.02.53 - Fax : +32 (0)2374.68.81 - E-mail : info@trenker.be 8. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AU LUXEMBOURG** : 1997120903 9. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT 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** 03/2021.

1. Leathwood PD, Chaujard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982;17: 65-71.
2. Donath F, Qutsep S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:47-53.
3. Reynaert C, Janne P, Van Nofjiaert 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).

Les dépressions graves

Le Docteur Paul Rauchs exerce la psychiatrie et la psychanalyse à Luxembourg. Il est clinicien et observateur de la vie politique, culturelle et sociale. Il est l'auteur d'une chronique «Maux dits d'Yvan» dans l'hebdomadaire d'Letzeburger Land depuis des années. Ecrivain à ses heures, il est également l'auteur de cinq ouvrages. Nous nous sommes entretenus avec lui au sujet des dépressions graves. Paul Rauchs est passionné par l'être humain, le fonctionnement de notre psyché et la façon dont les gens se comportent en société.

*Sandrine Stauner-Facques/Dr Paul Rauchs
Photos: Michel Brumat*



La dépression est un trouble mental qui est loin d'être anodin puisque, dans sa forme la plus sévère il peut conduire au suicide. Notons que plus d'1 personne sur 5 est susceptible de développer une dépression au cours de sa vie.

Les symptômes

Parmi les symptômes de la dépression nous distinguons:

- L'anhédonie qui est un symptôme défini par l'absence de la capacité à ressentir du plaisir.
- La tristesse.
- La personne se sent débordée, inadéquate.
- Troubles du sommeil.
- Un manque d'appétit.
- Troubles cognitifs subjectifs.
- Ralentissement psychomoteur.
- Perte de libido.
- Difficulté de se lever le matin.
- Dévalorisation de soi.
- La personne ne prend plus soin d'elle.
- Idées suicidaires.

Les causes des dépressions

Elles sont complètement diverses. Pour l'OMS, cette maladie «résulte d'une interaction complexe entre des

facteurs sociaux, psychologiques et biologiques.»

Les dépressions touchent toutes les couches de la population et tous les âges. C'est un phénomène complexe car certaines personnes ont des gènes dépressifs qu'ils vont développer et d'autres personnes n'ont aucun gène mais sont susceptibles de développer une dépression...

Notons qu'un stress permanent peut engendrer un déséquilibre psychique et peut être le début de l'engrenage où le cumul de stress va rendre la personne plus fragile, submergée par ses émotions.

Le psychanalyste va établir un traitement sur mesure pour soigner son patient. Chaque personne a un rythme et des besoins différents et il est nécessaire de s'adapter à lui.

Comment mesurer la dépression ?

Il existe une gradation de la maladie que l'on qualifie de légère, moyenne ou sévère. Des échelles ont donc été créées: des échelles d'anxiété ou de dépression. La plus connue est l'échelle de Beck. L'échelle évalue l'in-

tensité de la dépression: elle reflète donc indirectement l'intention suicidaire s'il en est une. Il ne faut cependant pas accorder trop de valeur à cette démarche qui, d'une façon un peu pseudo-scientifique, vise à quantifier une qualité.

L'OMS a classifié les dépressions dans le F32. Nous avons le F32-0 pour les épisodes dépressifs légers, F32-1 pour les épisodes dépressifs moyens, F32-2 pour les épisodes dépressifs sévères.

La dépression

La dépression est un trouble de l'humeur caractérisé par la tristesse, voire l'anesthésie affective, la douleur morale, le désinvestissement de toute activité, une inhibition psychomotrice, des symptômes physiques, etc.

En psychiatrie on pose le diagnostic non pas sur des examens complémentaires mais uniquement sur les dires du patient et éventuellement aussi sur la façon de se comporter.

Par exemple, la voix peut être lente, monocorde. Ces patients n'ont pas de mimiques (hypomimie), ils n'expriment rien, n'ont aucune indolence, sont apathiques.



«En psychiatrie on pose le diagnostic non pas sur des examens complémentaires mais uniquement sur les dires du patient, sur ses mots et la façon dont ils sont prononcés.»

Dr Paul Rauchs

«Dans le temps on parlait de l'oméga mélancolique, un véritable masque de tristesse porté par ces gens qui souffrent. On fait surtout attention à la façon dont le patient dit les choses, cela est très révélateur.»

Pour info, le Dr Paul Rauchs nous disait que les artistes en dépression ne créent pas, contrairement à ce que nous pouvons lire parfois.

On parle souvent de Robert Schuman, de Van Gogh, Nerval des artistes fous qui, pendant leur maladie ne créaient pas. C'est lorsqu'ils allaient mieux qu'ils créaient à nouveau. Personne ne peut être créatif en période de dépression...

Différents types de dépressions

Plus les chiffres de l'échelle sont élevés, plus les symptômes sont présents. Auparavant, on parlait de dépression endogène ou exogène.

Une dépression endogène

C'est une dépression dans le cadre de ce qu'on appelait la psychose maniaco-dépressive. Aujourd'hui on parle de maladie bipolaire (alternance d'épisodes maniaques et épisodes dépressifs). La dépression endogène n'est pas due à des facteurs externes, c'est avant tout un dérèglement biologique. Le cerveau ne produit plus assez de sérotonine, de noradrénaline, bref de neurotransmetteurs.

Ce sont a priori les dépressions les plus graves car la symptomatologie est la plus importante (gens désespérés qui ne font plus rien, qui sont ralentis et qui peuvent se suicider). C'est ce que l'on nommait la dépression mélancolique et le facteur provoquant n'est autre que la biologie. Comme le dérèglement est biologique, c'est surtout dans ces cas que les antidépresseurs sont efficaces et ce sont souvent les anciens antidépresseurs qui sont les plus efficaces. Mais ces derniers

provoquent beaucoup plus d'effets secondaires: c'est pourquoi on les prescrit beaucoup moins maintenant.

Mais dans des dépressions très graves, les antidépresseurs tricycliques comme l'Anafranil peut guérir les patients. L'épisode dépressif peut disparaître en trois semaines mais il est indiqué d'être traité en milieu hospitalier pour une question de sécurité car la 2^{ème} semaine est la plus dangereuse. L'épisode dépressif peut évidemment revenir, mais il est possible de prévenir les rechutes par la prescription de lithium, un normothymique (régulateur de l'humeur). Le lithium est à la fois préventif contre les états maniaques et préventif contre les états dépressifs. Dans le cas d'une dépression endogène, ce sont surtout les neurotransmetteurs qui ne sont plus produits en assez grand nombre.

Quand les antidépresseurs ne fonctionnent pas, ce qui est rare, c'est dans ces cas-là que l'on peut envisager les électrochocs (on crée chez le patient une crise épileptique. Cela se fait en milieu hospitalier sous anesthésie générale).

Le facteur des dépressions graves est généralement héréditaire, il est inscrit dans les gènes.

Une dépression dite exogène ou réactionnelle (ou psychogène)

Elle est au contraire liée à un événement récent ou à une situation psychologique conflictuelle: la peur de la Covid, un burn-out, la survenue d'un cancer, la mort d'un proche, des problèmes de couple... Il existe ici un facteur déclenchant externe. Dans ces cas, ce n'est pas un déterminisme biologique et de ce fait, les antidépresseurs aident moins. Ils peuvent cependant soulager et aider.

«En psychiatrie on pose le diagnostic non pas sur des examens complémentaires mais uniquement sur les dires



du patient, sur ses mots et la façon dont ils sont prononcés. Parfois la façon de dire est plus importante que ce qui est dit. L'écoute d'un patient dépressif est pour moi primordiale.»

Une dépression grave ou sévère

«La dépression grave n'est pas si simple à définir car cela n'est pas un terme médical. Depuis une trentaine d'années, le corps médical tente de quantifier les choses, c'est-à-dire de mettre des chiffres. Mais comment peut-on définir la gravité d'une dépression par des chiffres ? Il ne faut pas parkériser la dépression !»

Quoi qu'il en soit, la personne qui souffre de dépression sévère est totalement immobilisée par sa dépression, elle est figée, inerte. Les différents symptômes font que cette personne ne vit plus normalement. Ses activités professionnelles, sociales, familiales sont chamboulées, bouleversées.

C'est souvent à l'entourage de redoubler de vigilance et de demander de l'aide, parfois contre la volonté du malade. Les dépressions «graves» s'inscrivent en général dans le cadre des dépressions endogènes.

«Le fait d'être à l'hôpital donne l'impression d'être materné et cela peut être bénéfique.»

Dr Paul Rauchs

Une dépression résistante

Dans ce cas, les patients ne parviennent pas à aller mieux même s'ils souffrent d'une dépression pas forcément grave. On peut essayer, voire combiner plusieurs classes d'antidépresseurs, on peut également organiser une hospitalisation dans une institution psychosomatique qui combine psychothérapie, sociothérapie et chimiothérapie. Tout un travail est fait avec eux et autour d'eux.

Comment évaluer le risque suicidaire des patients ?

C'est une tâche très difficile. Le fait d'être dans une dépression endogène (biologique), on sait qu'il est souvent nécessaire d'hospitaliser le patient car le risque suicidaire est très élevé.

Dans les dépressions moyennes, en parlant avec le patient, on voit s'il se projette dans l'avenir ou pas. A priori,

il ne va pas se suicider s'il a des perspectives d'avenir, des projets. Mais on peut toujours se tromper.

«Quand j'estime le risque suicidaire trop élevé, je préconise ou impose l'hospitalisation. C'est également le cas lors d'un changement d'antidépresseur dans les cas de dépressions graves. Le fait d'être à l'hôpital donne l'impression d'être materné et cela peut être bénéfique.»

Durée des psychothérapies

Certains comportementalistes font ce que l'on nomme des thérapies brèves de 10 à 15 séances.

Mais quand on fait une psychothérapie psychanalytique plus poussée, cela peut prendre quelques mois et une psychanalyse peut durer quelques années (mais on ne fera pas une psychanalyse pour une dépression). ■



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

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

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



Peut déjà agir après **24 heures**^{POP}



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



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

Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère.^{SPC}

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

DAL Daly E, et al. JAMA Psychiatry. 2019;76:893-903. POP Popova V, et al. Am J Psychiatry. 2019;176:428-38. SPC SPC Spravato.



▼ 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'es kétamine équivalent à 28 mg d'es kétamine. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution pour pulvérisation nasale. Solution aqueuse transparente, incolore. **Indications thérapeutiques:** Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif aigü modéré à sévère. Spravato, administré avec un antidépresseur oral, est indiqué chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigü 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 Spravato la pression artérielle doit être mesurée. Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement par Spravato doivent être pris en compte. Spravato ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave. Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions supplémentaires. Chez ces patients, Spravato doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles. **Observation post-administration:** La pression artérielle doit être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de Spravato et par la suite si cliniquement nécessaire. En raison de la possibilité de sédation, de dissociation et d'augmentation de la pression artérielle, les patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé. **Posologie: Episode dépressif caractérisé résistant:** Les recommandations posologiques pour Spravato 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 réévaluée. **Tableau 2 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes > 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 régulièrement réévaluée. Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois. **Traitement aigü 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 vomissements après l'administration de Spravato, il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration. **Corticoides par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale :** Il doit être conseillé aux patients ayant besoin d'utiliser un corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal le jour d'une administration de ne pas prendre ces médicaments dans l'heure précédant l'administration de Spravato. **Séances de traitement manquées(s):** Au cours des 4 premières semaines de traitement, les patients ayant manqué une ou plusieurs séances 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 séances 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). **Populations particulières: 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'es kétamine (jour 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 aigü 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 Spravato chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Spravato 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'es kétamine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Pour éviter la perte de médicament, le dispositif ne doit pas être amorcé avant utilisation. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif. Éternuement après l'administration. Si un éternuement survient immédiatement après l'administration, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. **Utilisation de la même narine pour 2 pulvérisations consécutives:** En cas d'administration dans la même narine, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. L'arrêt du traitement par Spravato ne nécessite pas de diminution progressive de la dose ; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible. **Contre-indications:** - Hypersensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients ; - Patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave ; - Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques, ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques) ; - Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale, - Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (DML). **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'es kétamine 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 (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 3 : Liste des effets indésirables : Classe de systèmes d'organes : 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, dysgueusie, hypoesthésie. Fréquent: paresthésie, sédation, tremblements, altération mentale, léthargie, dysarthrie, troubles de l'attention. Peu fréquent: nystagmus, hyperactivité psychomotrice. Affections oculaires: Fréquent: vision trouble. Affections de l'oreille et du labyrinthe: Très fréquent: vertiges. Fréquent: acouphène, hyperacousie. Affections cardiaques: Fréquent: tachycardie. Affections vasculaires: Fréquent: hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: inconfort nasal, irritation de la gorge, douleur oropharyngée, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal. Affections gastro-intestinales: Très fréquent: nausées, vomissements. Fréquent: hypoesthésie buccale, bouche sèche. Peu fréquent: hypersecretion salivaire. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: hyperhidrose. Peu fréquent: sueurs froides. Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: sensation d'être altéré, sensation d'ébriété, asthénie, pleurs, sensation de modification de la température corporelle. Peu fréquent: trouble de la marche. Investigations: Très fréquent: élévation de la pression artérielle. Description d'effets indésirables sélectionnés: Dissociation: La dissociation (27 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'es kétamine. 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 Spravato et des antidépresseurs oraux. La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de ≥ 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (> 65 ans) et de la PAD (augmentation de ≥ 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (> 65 ans) chez les patients recevant de l'es kétamine et un antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 110 mmHg) était de 4 %. **Troubles cognitifs et troubles de la mémoire:** Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de kétamine ou d'abus du médicament. Ces effets n'ont pas augmenté au cours du temps et étaient réversibles après l'arrêt du traitement par la kétamine. Lors des essais cliniques menés à long terme, l'effet de la pulvérisation nasale d'es kétamine 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'es kétamine, 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 suspects:** 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-mail: adr@afmps.be **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / E-mail : crpv@chru-nancy.fr **Or 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 Bierre, Belgique. **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.

Téléphone : 0800 93 377 (Belgique) - 800 29 506 (Luxembourg) • E-mail : janssen@jacob.jnj.com • Internet : www.janssen.com/belgium

Thank you for the music



Spectacle

"Thank you for the music" - The Abba Story

Le mythe ABBA est toujours vivant ! C'est un véritable «Musical» qui va vous transporter de manière tout à fait bluffante dans les années 70.

La ressemblance physique et vocale est telle que vous aurez l'impression d'avoir Agnetha, Björn, Benny & Anni-Frid devant vous. Virginie Claes, ancienne Miss Belgique, animera la soirée.

Ainsi, tous les plus grands tubes du groupe seront interprétés. De *Waterloo*, à *Mamma Mia* en passant par *Dancing Queen* et bien sûr *Money, money, money*.

Après une tournée en Allemagne, Autriche, Pays Scandinaves, Belgique et Hollande, venez à leur rencontre pour vivre un moment absolument magique.

C'est vraiment un des meilleurs hommages rendu au groupe disco aux 370 millions d'albums vendus dans le monde! Une belle soirée en perspective.

Vendredi 15 octobre 2021 à 20h30 au CHAPITO du CASINO 2000 de Mondorf-les-Bains - Tarif: 35 € - Ouverture des portes à 19h30 - Possibilité de dîner avant ou après le show - Réservé aux personnes majeures - Billetterie www.casino2000.lu et www.ticket-regional.lu

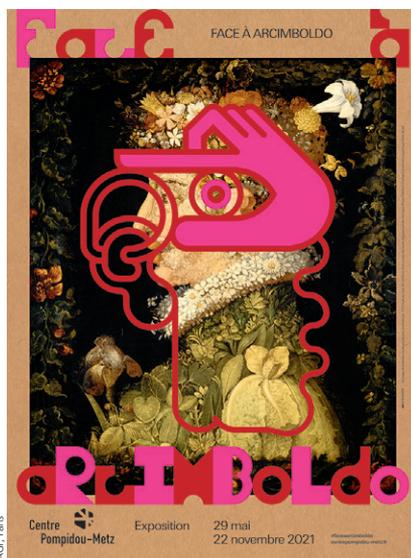
Exposition

Face à Arcimboldo

Si les portraits composites d'Arcimboldo sont aujourd'hui universellement connus, la richesse et la diversité de son œuvre restent à découvrir. Giuseppe Arcimboldo (1526-1593) est un inventeur et un penseur dont les réflexions et les travaux dépassent la question de la représentation du visage dans la peinture. L'exposition montre combien son œuvre irrigue l'histoire de l'art depuis cinq siècles et vient éclairer nombre de débats philosophiques et politiques actuels.

«Face à Arcimboldo» incarne l'actualité artistique à travers le regard de 130 artistes, dont le choix a été guidé par l'influence - assumée, inconsciente ou fantasmée - qu'exerce le maître lombard sur leur pensée et leur art. Chacune des 250 œuvres de l'exposition porte l'empreinte de la liberté créative d'Arcimboldo et suit un fil rouge qui traverse les siècles jusqu'à nos jours. Dans sa déambulation au rythme de confrontations inattendues, le visiteur est invité à faire l'expérience, de manière intuitive, des paradoxes.

Grande Nef du Centre Pompidou Metz jusqu'au 22 novembre 2021. www.centrepompidou-metz.fr



© ADAGP, Paris

Centre Pompidou-Metz Exposition 29 mai - 22 novembre 2021



Salon de l'habitat

Home & Living Expo

La foire d'automne, événement commercial «hétérogène» incontournable, s'organise autour de produits, de services, de collections, à destination de tous les porteurs de projets de construction, de rénovation ou de décoration.

Venez découvrir l'ambiance unique du salon entièrement organisé autour de vos projets immobiliers avec une touche de divertissement pour que vous puissiez profiter de ce moment en famille et que tout le monde rentre chez soi avec des idées plein la tête.

Des thématiques variées sont annoncées: aménagement extérieur, décoration intérieure, boutiques outillages, construction et rénovation, cuisines et salles de bains. Mais aussi domotique et sécurité, services, mobilier de bureau et loisirs.

De nombreuses conférences sont également prévues...

Du 09 au 17 octobre 2021 - Luxexpo, 10 circuit de la Foire Internationale L-1347 Luxembourg ville - Tél: +352 43 99 1 - www.homeandlivingexpo.lu

Profitez au maximum de vos réunions médicales en Suisse

Grâce à son incomparable qualité de vie et de services, la Suisse est une destination qui a depuis toujours la cote auprès des entreprises médicales, qui choisissent de s'y installer ou de s'y rendre pour partager et acquérir des connaissances. Voici quelques conseils pour tirer le maximum de vos réunions en Suisse.

«Les grandes institutions médicales établies dans les principales villes suisses constituent évidemment les principaux centres de connaissances. Des spin-offs prometteuses, qui réalisent un travail tout à fait innovant dans leur domaine du secteur médical, élisent systématiquement domicile à proximité de ces centres académiques et hôpitaux.» raconte Myriam Winne-penninckx du Switzerland Convention & Incentive Bureau.

«Ces entreprises se trouvent généralement sur un campus ultramoderne et disposent souvent de leurs propres installations de réunion.»

À chaque campus son point fort

À Berne, la capitale suisse, l'université constitue le moteur des recherches de petites entreprises dérivées telles qu'Arctos, qui étudie une protéine permettant de rendre la vue à des souris aveugles.

Mentionnons aussi la pôle d'innovation sitem-insel ou le *Competence Center for Medical Technology*, qui ne compte pas moins de dix domaines de compétences, tels que la neuroréhabilitation, la biomécanique musculosquelettique et bien d'autres

domaines alimentés par l'intelligence artificielle.

Prenons la direction du lac Léman, avec la ville de Genève, et du canton de Vaud, dont les villes les plus connues sont Lausanne et Montreux.

Le *Campus Biotech*, qui est le fruit de la collaboration entre l'université de Genève et l'université polytechnique de Lausanne (EPFL), y constitue un lieu incontournable.

Le *Human Brain Project* y frappe les esprits. Ce projet enregistre des progrès rapides dans la recherche, la technologie et les médicaments cérébraux. La Fondation suisse pour l'innovation et la formation en chirurgie (SFITS), un centre de formation ultramoderne qui accueille les professionnels de la chirurgie, est aussi un passage obligé à Genève.

MindMaze, une *spin-off* de l'EPFL de Lausanne, se distingue également: la start-up révolutionne le domaine des neurosciences avec son système de reconditionnement neurologique.

À Zurich, le *Bio-Technopark* est un vivier de connaissances. La thérapie personnalisée *DenovoSkin* visant à restaurer les tissus de la peau y fait fu-



«La ville de Bâle est quant à elle caractérisée par son importante activité pharmaceutique»

Vieille ville de Berne



© Bern Welcome
@Switzerland Tourism (Andreas Gerth)



▲ Novartis Campus Basel

◀ Campus Biotech Genève

tionnons Roche, spécialisée dans l'immunologie du cancer et Polyphor, qui développe un nouveau mécanisme d'action pour résoudre le problème de la résistance aux antibiotiques, sans oublier la très actuelle Lonza, qui a livré des substances actives pour le vaccin contre le COVID-19 de Moderna.

Plus d'informations

Vous souhaitez échanger votre savoir avec ces entreprises suisses sur place ?

Le *Switzerland Convention & Incentive Bureau* à Bruxelles établit les premiers contacts et vous donne des conseils gratuits sur les vols, hôtels, lieux de réunion et activités. ■

Myriam Winnepenninckx,
+32 2 345 83 57,
myriam.winnepenninckx@switzerland.com
MySwitzerland.com/meetings

reur et les microcapteurs de Sensirion y améliorent le quotidien de tous.

La ville de Bâle est quant à elle caractérisée par son importante activité pharmaceutique. Novartis y a notam-

ment ouvert son campus au public. En outre, l'entreprise collabore étroitement avec Microsoft dans le cadre de projets d'intelligence artificielle dans le secteur médical. Parmi les autres grands noms, men-

ASCO ANNUAL MEETING

- Cancer du sein métastatique: les inhibiteurs de CDK4/6 persistent et signent
- CBNPC en stade précoce: ajouter l'immunothérapie à la chimiothérapie en néo-adjuvant ?
- Cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR: immunothérapie ou chimiothérapie ?

2021 ASCO[®]
ANNUAL MEETING

En partenariat avec
mediQuality
from Medscape

Cancer du sein métastatique: les inhibiteurs de CDK4/6 persistent et signent

Dans le cancer du sein métastatique HER2-/HR+ en progression après une hormonothérapie, les confirmations du bénéfice à long terme des inhibiteurs de CDK4/6 étaient très attendues et les résultats sont à la hauteur des attentes: deux études aux doux noms de PALOMA-3 et MONALEESA-3 montrent que l'effet sur la survie globale est durable avec des suivis médians de 73,3 mois et 56,3 mois. C'est l'expression du potentiel de cette classe thérapeutique associée au fulvestrant dans les cancers hormono-résistants.

Dr Claude Biéva

L'arrivée des inhibiteurs des kinases 4/6 dépendantes des cyclines (Cyclin-Dependent Kinases 4/6) a soufflé un vent nouveau sur le traitement du cancer du sein métastatique HER 2-/HR+. Le palbociclib, le ribociclib et l'abemaciclib ont été testés dans plusieurs études de phase III randomisées, associé ou non au fulvestrant.

Des actualisations ont été présentées à l'ASCO 2021 pour deux d'entre elles, l'étude PALOMA-3 (fulvestrant +/- palbociclib) à 73,3 mois et MONALEESA-3 (fulvestrant +/- ribociclib) à 56,3 mois

dans le cancer du sein HER 2-/HR+ métastatique en progression après une hormonothérapie.

Des patients avec chimiothérapie antérieure

PALOMA-3 est une phase III multicentrique¹ incluant 521 patientes avec un cancer du sein avancé HER2-/HR+ en progression pendant ou après hormonothérapie adjuvante, randomisés en 2 bras: palbociclib 125 mg per os 1x/j 3 semaines sur 4 + fulvestrant (F) 500 mg IM aux jours 1, 15 et 29

puis mensuel ou placebo + fulvestrant aux mêmes dates. Dans une analyse préliminaire avec un suivi médian de 44,8 mois, la survie globale (SG) était meilleure dans le bras palbociclib avec 34,9 mois versus 28 mois (HR=0,81, p=0,0221).

Aujourd'hui avec un suivi de 73,3 mois, le bénéfice est confirmé avec une SG médiane de 34,8 mois sous palbociclib + F versus 28 mois sous F seul (HR=0,81, p=0,0429). Le taux de SG à 5 ans est de 23,3% dans le bras palbociclib versus 16,8%.

A signaler que 34% des patientes avaient reçu une chimiothérapie antérieure et 35% ≥2 lignes. Pour les patientes naïves de chimiothérapie antérieure, la SG médiane est de 39,3 mois versus 29,7 mois sous F seul (HR=0,72, p=0,008).

En revanche, il n'y a pas de bénéfice en survie pour l'association chez les patientes qui ont reçu une chimiothérapie antérieure avec 24,6 mois versus 24,3 mois (HR=0,97).

Le bénéfice s'observe indépendamment du statut mutationnel ESR1 ou PIK3CA, 2 mutations associées à une survie globale raccourcie.

Des patients naïfs de chimiothérapie

MONALEESA-3 est une phase III² incluant 726 patientes ménopausées avec un cancer du sein avancé HER 2-/HR+ randomisées pour recevoir le ribociclib 600 mg/j, 3 semaines sur 4 + F 500 mg/28 jours versus F seul. Les patientes n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure. Dans une analyse antérieure, la médiane de SG n'était pas atteinte versus 40 mois sous F seul (HR = 0,72). Aujourd'hui sur base d'un suivi médian de 56,3 mois, le bénéfice est confirmé avec une SG médiane de 53,7 mois versus 41,5 mois (HR = 0,73) et ce bénéfice s'observe autant en première ligne (médiane non atteinte versus 51,8 mois, HR = 0,64) qu'en deuxième ligne (39,7 mois versus 33,7 mois, HR = 0,78). A 5 ans, les taux de survie sont respectivement de 46% et 31,1%. Tous les sous-groupes de patientes bénéficient de l'inhibiteur de CDK4/6, incluant les patientes qui présentent des métastases hépatiques ou pulmonaires, celles avec ≥ 3 sites métastatiques et celles qui sont hormono-résistantes. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté.

Les CDK 4/6 persistent et signent

Les études PALOMA-3 et MONALEESA-3 ne sont pas strictement comparables ne fut-ce que par le fait que PALOMA-3 incluait des patientes qui avaient déjà reçu une chimiothérapie. Néanmoins les données confirment le bénéfice en survie globale obtenu par ces deux représentants de la classe des inhibiteurs de CDK4/6 associés au fulvestrant, en situation métastatique en progression après une première hormonothérapie. A noter que MONALEESA-3 est aujourd'hui la seule étude qui montre le bénéfice d'un inhibiteur de CDK4/6 en 1^{ère} ligne. ■

Références:

- 1.Cristofanilli M, et al. ASCO 2021;#1000
- 2.Slamon D, et al. ASCO 2021;#1001

CBNPC en stade précoce: ajouter l'immunothérapie à la chimiothérapie en néo-adjuvant ?

C'est une étape supplémentaire qui est aujourd'hui franchie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en stade précoce avec les résultats de l'étude CheckMate-816. L'ajout d'un anti-PD1 à la chimiothérapie en néo-adjuvant dans les stades IB – IIIA se traduit par une réponse histologique élevée mais qu'en est-il de la résection chirurgicale ? Est-elle déprogrammée, plus difficile ou plus à risque de complications ?

Dr C. B.

L'immunothérapie a déjà montré son bénéfice en néo-adjuvant dans des CBNPC résécables. L'étude¹ CheckMate-816, une phase III randomisée¹, a comparé un anti-PD1, le nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines + chimiothérapie (CT) toutes les 3 semaines (3 cycles) en néo-adjuvant versus la CT seule chez 358 patients nouvellement diagnostiqués avec un CBNPC résécable de stade IB (≥ 4 cm) – IIIA (64%) sans mutation EGFR ou réarrangement ALK. Dans le bras nivolumab + CT, 44% des patients ont une expression de PD-L1 $< 1\%$ et 50% ont une expression $\geq 1\%$. Le taux de réponse histologique complète en ITT est de 24% sous association versus 2,2% sous chimiothérapie (OR = 13,94, $p < 0,0001$). La chirurgie intervient dans les 6 semaines après traitement. Est-elle hypothéquée par l'ajout de l'anti-PD1 ?

Sans conséquences sur la chirurgie

Les taux de réponses histologiques complètes sont respectivement de 40%, 23%, 24% et 23% pour les stades IB, IIA, IIB et IIIA sous nivolumab versus 0%, 3%, 9% et 1% sous CT seule, indépendamment de la stratification selon l'imagerie. L'introduction de l'immunothérapie en néo-adjuvant amène une déprogrammation des interventions chez 17% des patients en stade IIIA sous anti-PD-1 + CT versus

25% sous CT seule. Les raisons principales sont la progression (7% versus 10%) ou la survenue d'effets secondaires. L'immunothérapie n'influence pas le délai avant chirurgie (5,3 semaines sous association versus 5 semaines sous CT), la durée médiane de l'intervention (184 minutes sous association versus 217 minutes sous CT seule) ou du séjour hospitalier (10 jours vs 10 jours). L'abord chirurgical est aussi indépendant de l'immunothérapie si l'on regarde le nombre de thoracotomies, de chirurgies mini-invasives, de résections R0, etc. Le nombre de pneumonectomies est toutefois moins important sous association (17% versus 25%). L'ajout du nivolumab n'augmente pas le nombre de complications post-chirurgicales. Les effets secondaires sont comparables entre les 2 groupes.

Une option à considérer

La conclusion de l'auteur est que l'ajout d'une immunothérapie à une chimiothérapie en néo-adjuvant est une option à considérer chez des patients avec un CBNPC résécable. Elle ne compromet en rien la résection chirurgicale. On attend maintenant des données plus matures pour l'autre critère primaire qui est la survie sans événements. ■

Référence:

- 1.Spicer J, et al. ASCO 2021;#ABS8503



Cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR: immunothérapie ou chimiothérapie ?

A l'ASCO 2021, ont été présentés les résultats finaux de l'essai Keynote-177 sur le face-à-face entre une immunothérapie par un anti-PD1, le pembrolizumab, et une chimiothérapie en première ligne du cancer colorectal (CCR) métastatique avec une instabilité de microsatellites élevée (MSI-H) et une défaillance du système de réparation de l'ADN (dMMR). A l'analyse intermédiaire, l'immunothérapie sortait gagnante en terme de survie sans progression mais nous n'avions pas de données pour la survie globale. Qu'en est-il aujourd'hui ?

L'étude randomisée multicentrique Keynote-177 a inclus 307 patients atteints de CCR stades IV MSI-H/dMMR (2/3 de localisation droite), non résécables ou métastatiques, non traités (75%), randomisés pour recevoir le pembrolizumab à la dose de 200 mg en 30' toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines, ou une chimiothérapie (FOLFOX/FOLFIRI) au choix du clinicien ± bévacizumab ou cétuximab, jusqu'à progression ou toxicité limitante. Dans ce bras, un cross-over avec le pembrolizumab ou une autre immunothérapie était prévu en cas d'échec de la chimiothérapie (CT). Les critères de jugement sont la survie sans progression (RECISTv 1.1) et la survie globale (SG).

Un allongement significatif de la SSP

Une première analyse datant de l'ASCO 2020 montrait un allongement de la survie sans progression (SSP) médiane (16,5 mois sous pembrolizumab versus 8,2 mois sous CT), soit un bénéfice très important, avec une réduction de 40% du risque de progression ou de décès. Le taux de réponses (ORR) atteignait 44% sous pembrolizumab vs 33% (réponses complètes: 11% vs 4%, réponses partielles: 33% vs 29%). Environ 60% des patients du bras CT ont été ultérieurement traités par une immunothérapie soit le pembrolizumab dans le cadre du pro-

tocole (36,4%) soit d'autres immunothérapies (24%). D'autres traitements étaient aussi proposés tels qu'un inhibiteur de VEGF ou de EGFR, un anti-CTL A4 ou un inhibiteur de LAG-3.

Une tendance à l'amélioration de la SG

A la 2^{ème} analyse¹, la médiane de SG n'est pas atteinte versus 36,7 mois sous CT (40,5% des patients sous pembrolizumab versus 50,6% sous CT, HR = 0,74). Le p n'est pas significatif (0,0359) en raison du cross-over mais on observe une tendance à l'allongement de la SG sous pembrolizumab et près de 60% des patients sont toujours en vie à 5 ans sous pembrolizumab versus 50% sous CT. L'analyse des sous-groupes révèle que le bénéfice est conservé indépendamment de l'âge (≤ 70 ans ou > 70 ans), du genre, de l'ECOG-PS 0-1, du statut BRAF WT ou V600E, des mutations KRAS/NRAS etc. La médiane de durée de réponse n'est pas atteinte sous pembrolizumab vs 10,6 mois. Sur le plan de la tolérance, les effets secondaires de grade ≥ 3 sont 3x moindres sous immunothérapie.

Le pembrolizumab en 1^{ère} ligne

Ces résultats actualisés de l'étude Keynote 177 montrent qu'une immunothérapie par pembrolizumab améliore significativement la survie sans progression avec une tendance à l'amélioration de la survie globale, non significative en raison du cross-over, dans un contexte de meilleure tolérance que la CT et de plus grand confort pour le patient. Ces données font du pembrolizumab le traitement de 1^{ère} ligne du mCCR MSI-H/dMMR. Il reste à évaluer le bénéfice du pembrolizumab en présence d'un cancer métastatique d'emblée ou potentiellement résécable. ■

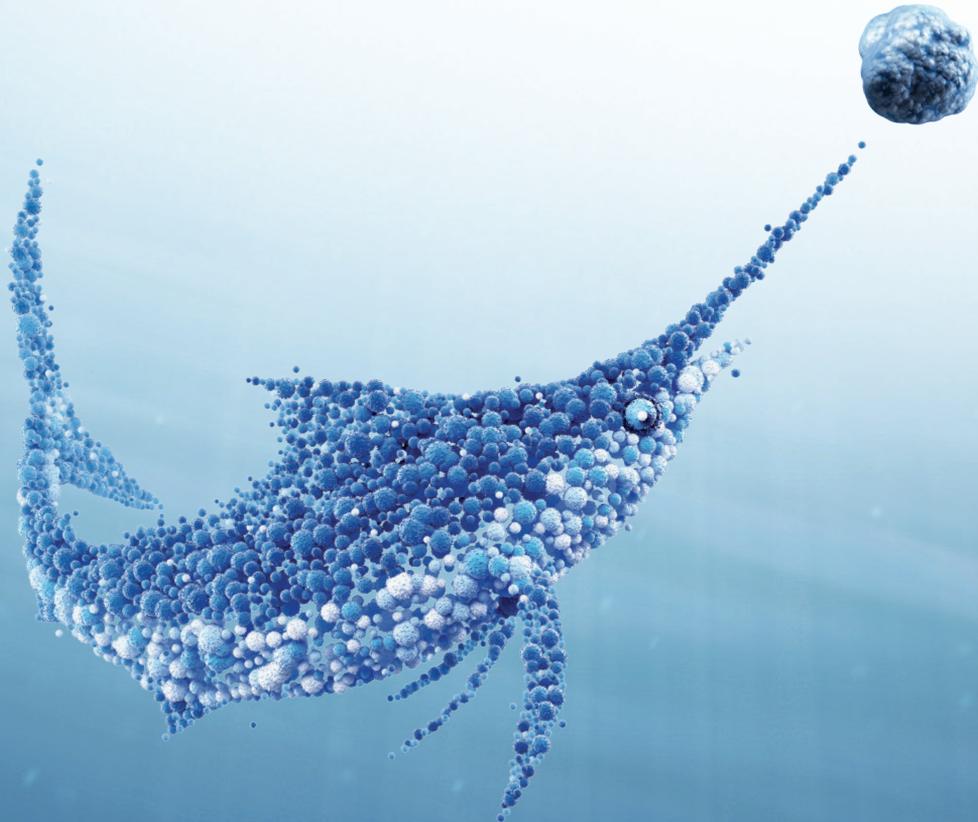
Référence:
1. André T. ASCO 2021;#3500



DON'T COMPROMISE in **LUNG CANCER**

REIMBURSED

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



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

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

INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 > 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP), IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé. Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Posologie. La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. **Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI.**

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

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

^a Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 10 mg/kg d'IMFINZI toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. ^b Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. ^c Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. ^d Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour. ^e Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit relatifs à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, pour connaître la posologie appropriée. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immunomédiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Tableau 2. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement.**

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

^a Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. ^b En l'absence d'amélioration dans les 3 à 5 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie supplémentaire immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois, après laquelle IMFINZI peut être repris sur la base du jugement clinique. ^c Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. ^d Pour la myasthénie gravis, s'il y a des signes de faiblesse musculaire ou d'insuffisance respiratoire, IMFINZI doit être définitivement interrompu. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspects, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation supplémentaire d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 ou 4 (sévéres ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basée sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). Populations particulières. Population pédiatrique. La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Sujet âgé. Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 'propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. Insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Insuffisance hépatique. Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Mode d'administration. IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables. Résumé du profil de tolérance.** La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %). La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopecie (31,3 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %). Liste tabulée des effets indésirables. Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥1/100 à < 1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie et IMFINZI en association avec une chimiothérapie.**

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

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

^a Inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures. ^b Inclut infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à haemophilus, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à candida et pneumonie à legionella. ^c y compris d'issue fatale. ^d Inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. ^e Inclut neurophytie et baisse du taux de neutrophiles. ^f Inclut thrombocytopenie et baisse du taux de plaquettes. ^g Inclut leucopenie et baisse du taux de globules blancs. ^h Inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune. ⁱ Inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow. ^j Inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë. ^k La fréquence rapportée des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare, sans événement de grade >2. ^l Inclut encéphalite auto-immune et encéphalite. ^m Inclut méningite et méningite non infectieuse. ⁿ Inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. ^o Inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. ^p Inclut stomatite et inflammation des muqueuses. ^q Inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. ^r Inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aigüe, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée. ^s Inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée. ^t Inclut prurit généralisé et prurit. ^u Inclut pemphigoidé, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent. ^v Une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique AstraZeneca en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5. ^w Inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. ^x Inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. ^y Inclut fatigue et asthénie. ^z Inclut réaction à la perfusion et arcticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après. **Description des effets indésirables sélectionnés.** IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médies. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médies suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 3 006 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP. **Pneumopathie immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 3 006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 6 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 57 jours (de 2 à 785 jours). Soixante-quatre patients sur 107 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 38 patients. La résolution a eu lieu chez 58 patients. Une pneumopathie immuno-médiée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,2 %). Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 8 (1,7 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (fatale) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, 11 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo. **Hépatite immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (<0,1 %) patients et de grade 5 (fatale) chez 2 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution est survenue chez 22 patients. **Colite immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 9 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). Trente-quatre patients sur 52 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab et 1 patient a également reçu de la mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 39 patients. **Endoectopathies immuno-médies.** **Hypothyroïdie immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 222 (7,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 222 patients, 218 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 5 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie immuno-médiée suivi d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie immuno-médiée. **Hyperthyroïdie immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 196 jours). Trente-neuf patients sur 43 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bétabloquant), 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 4 de ces 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. **Thyroïdite immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite immuno-médiée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 106 jours). Sur les 11 patients, 9 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 1 patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie. La résolution est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 11 patients, 10 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu de la mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. **Réaction cutanée immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (y compris un pemphigoidé) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 4 à 333 jours). Vingt patients sur 45 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 31 patients. **Réactions liées à la perfusion.** Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 49 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu. **Anomalies du bilan biologique.** Chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 2,4 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 3,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 0,5 % pour l'augmentation de la créatinine, 5,7 % pour l'augmentation de l'amylase et 5,6 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 18,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale > LIN vers une valeur < LIN de tout grade était de 18,1 %. Chez les patients traités par le durvalumab en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 4,9 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 4,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la créatinine, 4,8 % pour l'augmentation de l'amylase et 8,1 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale > LIN vers une valeur < LIN de tout grade était de 31,3 %. **Immuno-génécité.** L'immuno-génécité d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 2 280 patients traités par IMFINZI 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) ont un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (12/2200) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans l'étude CASPIAN, sur 201 patients traités par IMFINZI 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 0 (0 %) patient a eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la PK, la sécurité clinique et l'efficacité du durvalumab n'a pas pu être évalué, car aucun échantillon patient n'a fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sous traitement. **Sujet âgé.** Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CBNPC et d'un CBPC-SE de 75 ans ou plus sont limitées. **Déclaration des effets indésirables suspects.** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique.** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance. Poste Boîte 97. B-1000 Bruxelles-Madou. Site internet: www.nofitruer/risqueindesirable.be. e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg.** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87. Fax : (+33) 3 83 65 61 33. E-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél. : (+352) 2478 5592. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/18/1322/002 : flacon de 120 mg. EU/1/18/1322/001 : flacon de 500 mg. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 07/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



ADA 81ST SCIENTIFIC SESSIONS

- Prévention du diabète: ce soir, on mange Végan ou Méditerranéen ?
- Hospitalisations toutes causes confondues: intérêt des iSGLT2 en «real life»
- L'usage de la CGM par les prestataires de soins, suffisant chez le patient âgé atteint de DT2 sous insuline ?



Prévention du diabète: ce soir, on mange Végan ou Méditerranéen ?

Comme l'a souligné le Pr. Nicholas J. Wareham de l'Université de Cambridge, au Royaume-Uni, il est important de caractériser et de quantifier l'association entre les facteurs de risque et le diabète de type 2 (DT2), mais ces observations épidémiologiques doivent aussi être traduites en actions préventives.

Caroline Vrancken

«Au-delà de l'identification d'un facteur de risque particulier du diabète, il faut acquérir une compréhension beaucoup plus large des détails de la relation entre les facteurs de risque et le diabète, et la concrétisation de cette connaissance, a une utilité clinique et de santé publique», a-t-il expliqué.

L'obésité est indéniablement un facteur de risque de développement du DT2. «Il faut perdre du poids», plus facile à dire qu'à faire. Cela implique de mieux appréhender la relation entre les régimes alimentaires et la perte de poids. Une étude originale présentée lors de l'ADA 2021 a mis en évidence une série de modifications dans le microbiome intestinal, induites par des régimes alimentaires sains. Végan ou Méditerranéen ? Lequel va générer la perte de poids la plus importante ? Cet essai croisé a comparé les effets d'un régime pauvre en graisses et d'un régime méditerranéen chez 62 adultes en surpoids. Les participants ont été randomisés soit vers le groupe-Végan,

soit vers le groupe-Méditerranéen pendant une période de 16 semaines. Après une période de washout de 4 semaines, les participants ont suivi l'autre régime. Le critère primaire d'évaluation était le poids corporel. Les mesures secondaires incluaient les changements dans le microbiome intestinal, mesurés en utilisant le séquençage de l'ARNr 16S. L'analyse a révélé que les deux types de régime étaient associés à une diminution significative de l'abondance relative des *Bacteroidetes* ($p < 0,001$ dans les deux cas), et à une augmentation des *Eubactéries* ($p < 0,001$ pour le régime méditerranéen et $p = 0,009$ pour le régime Végan).

Par ailleurs, dans le régime méditerranéen, l'abondance relative des *Lachnospiraceae* ($p = 0,03$) et le ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p = 0,04$) ont augmenté, et les bactéries productrices de butyrate ont diminué ($p = 0,02$). Dans le régime Végan, les résultats ont mis en évidence une diminution significative de l'abondance relative des Protéobac-

téries ($p < 0,001$), et une augmentation significative des Entérobactéries et des bactéries du genre *Ruminococcus* (Respectivement, $p = 0,04$ et $p < 0,001$).

Comparativement au régime méditerranéen, le régime Végan a favorisé une perte supplémentaire de poids de 6 kg. Les changements de poids corporel ont été corrélés positivement avec les changements dans l'abondance relative des Firmicutes dans le régime méditerranéen ($r = +0,36$; $p = 0,01$) et le régime Végan ($r = +0,41$; $p < 0,001$), et avec les changements dans l'abondance relative des *Lachnospiraceae* dans le régime méditerranéen ($r = +0,40$; $p < 0,001$) et le régime Végan ($r = +0,44$; $p < 0,001$). De plus, les changements de poids corporel ont été corrélés négativement avec les changements dans l'abondance relative des Entérobactéries dans le régime méditerranéen ($r = -0,32$; $p = 0,02$) et des Eubactéries dans le régime Végan ($r = -0,49$; $p < 0,001$).

Les auteurs concluent: «Un régime Végan pauvre en graisses a entraîné une perte de poids plus importante que le régime méditerranéen. Cela peut s'expliquer en partie par la différence de composition du microbiome intestinal.»

Références:

Wareham N. J., Kelly West Award for Outstanding Achievement in Epidemiology Lecture - Risk Factors and Type 2 Diabetes. ADA 2021
Kahleova H. et al., Weight Loss Is Associated with Changes in Gut Microbiome: A Randomized, Crossover Trial Comparing a Mediterranean and a Low-Fat Vegan Diet in Overweight Adults. ADA 2021 – P506



Hospitalisations toutes causes confondues: intérêt des iSGLT2 en «real life»

Le diabète de type 2 (DT2) est un problème de santé majeur. Les soins hospitaliers représentent 30% du total des coûts médicaux consacrés à la prise en charge des patients atteints de DT2. De multiples essais cliniques ont démontré les effets protecteurs cardiovasculaires et rénaux des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2). A contrario, l'impact de cette classe innovante sur les hospitalisations toutes causes confondues est peu connu.

Une meilleure compréhension des hospitalisations - toutes causes confondues et cause-spécifiques, au travers d'une comparaison des effets des iSGLT2 avec ceux d'autres antidiabétiques couramment utilisés, serait utile pour optimiser les soins procurés aux patients atteints de DT2.

Une équipe américaine a évalué le risque d'hospitalisations toutes causes confondues, associé à l'utilisation des iSGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP4 (iDPP4) et aux agonistes des récepteurs du GLP1 (GLP1RA). Pour mener leurs investigations, les

chercheurs se sont basés sur les dossiers de santé électroniques du système Geisinger. Ils ont collecté les données relatives aux patients diabétiques ayant initié un traitement par iSGLT2, iDPP4 ou GLP1RA entre 2015 et 2018, et ne souffrant pas d'insuffisance rénale terminale. Ils ont effectué un appariement sur le score de propension pour pouvoir comparer 2.171 patients sous iSGLT2 avec 2.171 patients sous iDPP4, et 1.605 patients sous iSGLT2 avec 1.605 patients sous GLP1RA.

Le critère principal d'évaluation était les hospitalisations toutes causes confondues. En outre, les chercheurs

ont également évalué deux paramètres de contrôle: les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) définis comme un décès cardiovasculaire, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral, et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

La population iSGLT2-iDPP4, âgée en moyenne de 58 ans, incluait 46% de participants de sexe féminin. La population iSGLT2-GLP1RA quant à elle, était âgée en moyenne de 56 ans, et incluait 53% de femmes.

Risque similaire d'hospitalisation

Au cours d'un suivi médian de 14 mois, les iSGLT2 présentaient un risque similaire d'hospitalisation toutes causes confondues par rapport aux iDPP4 (HR : 0,85) ou aux GLP1RA (HR: 0,93). Les iSGLT2 étaient associés à un risque significativement plus faible de MACE et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport aux iDPP4 (MACE - HR: 0,70; Insuffisance cardiaque - HR: 0,61), mais pas par rapport aux GLP1RA (MACE - HR: 1,02; Insuffisance cardiaque - HR: 0,72). Le risque d'hospitalisation pour cause de saignement était similaire entre les iSGLT2 et les iDPP4, ou entre les iSGLT2 et les GLP1RA.

C. V.

Cette comparaison en «real life» montre que les iSGLT2 ont un profil de sécurité similaire à celui des iDPP4 mais avec des avantages cardiaques significatifs, et ont un profil risques-bénéfices comparable à celui des GLP1RA.

Les auteurs concluent: «Ces résultats encouragent encore plus l'utilisation des iSGLT2 dans les soins standards du diabète, en particulier chez les patients à haut risque de MACE». ■

Référence:
Lyu B. et al., SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors and Risk of All-Cause Hospitalization. ADA 2021 – PO 778

L'usage de la CGM par les prestataires de soins, suffisant chez le patient âgé atteint de DT2 sous insuline ?

Les personnes âgées atteintes de diabète de type 2 (DT2) sous insuline présentent un risque élevé de mauvais résultats liés à l'hypoglycémie, et sont moins susceptibles d'en ressentir ou d'en signaler les symptômes. La Mesure de la Glycémie en Continu (CGM) «professionnelle» (CGM-P), un système de CGM en aveugle porté pendant deux semaines par le patient, est devenue un outil important dans la détection des hypoglycémies, qui ne seraient normalement pas reconnues. Cependant, la fréquence d'utilisation de la CGM-P auprès de cette population spécifique n'est pas connue.

C. V.

Une équipe de chercheurs américains a évalué, sur base des dossiers de santé électroniques entre janvier 2017 et mars 2020, l'utilisation de la CGM-P chez des patients âgés de ≥ 65 ans souffrant de DT2 et sous insuline, au sein d'une clinique de soins tertiaires, ainsi que le fardeau de l'hypoglycémie dans cette population de patients soumise à une CGM-P.

Les données de la CGM-P ont été analysées pour évaluer la suffisance des données (définie comme $\geq 70\%$ de données disponibles, soit ≥ 10 jours de suivi), le temps passé en hypoglycémie (glucose < 70 mg/dL et < 54 mg/dL), la durée de l'hypoglycémie nocturne (entre 22h et 6h) et le coefficient de variation - une mesure de la variabilité glycémique. Un coefficient de variation supérieur ou égal à 36% indique une variabilité glycémique élevée, et donc un risque accru d'hypoglycémie. Un total de 2.481 patients de ≥ 65 ans atteints de DT2 et sous insuline sont passés en consultation au sein de l'institution entre janvier 2017 et mars 2020. Parmi eux, 169 patients ont été soumis à une CGM-P (soit 7% des patients), mais seuls 139 ont été inclus dans l'analyse, en raison de données insuffisantes pour 30 personnes.

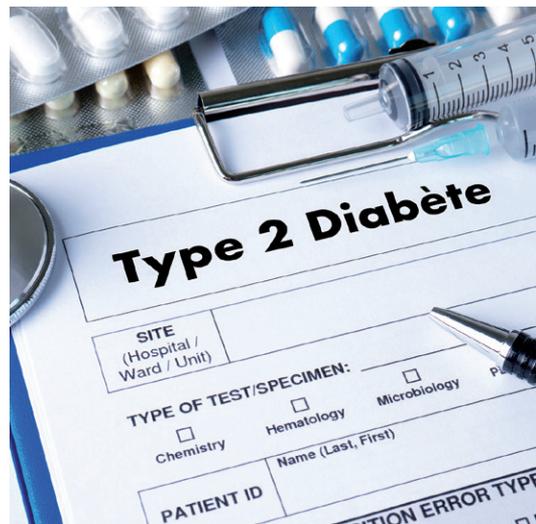
Le groupe CGM-P était légèrement plus âgé que l'ensemble de la cohorte (77 ± 8 ans contre 72 ± 7 ans; $p < 0,001$). Cependant, ils ne différaient pas en ce qui concernait la durée du diabète (21 ± 12 ans vs. 21 ± 10 ans),

ou le taux d'HbA1c ($8,0 \pm 1,5\%$ vs. $8,2 \pm 1,5\%$). Les deux groupes présentaient un contrôle des taux d'HbA1c sous-optimaux.

Pour le groupe CGM-P, le temps moyen d'hypoglycémie était de 57 min/jour à < 70 mg/dL, et de 11 min/jour à ≤ 54 mg/dL. La durée moyenne des hypoglycémies nocturnes était de 17 min/jour à < 70 mg/dL, et de 3 min/jour à ≤ 54 mg/dL. La cohorte avait, en moyenne, un coefficient de variation de $35 (\pm 8)\%$, soit un niveau juste en dessous de l'objectif seuil. Cependant, 59 patients (42% du groupe CGM-P) avaient un coefficient de variation supérieur ou égal à 36%.

Certains patients ($n=20$) n'ont pas eu d'évènement d'hypoglycémie. En comparant les personnes avec et sans hypoglycémie sous CGM-P, il n'y avait aucune différence significative en termes d'âge, de taux de HbA1c ou de durée du diabète. Pour le sous-groupe CGM-P ayant souffert d'hypoglycémie, le temps moyen d'hypoglycémie était de 71 min/jour à < 70 mg/dL, et de 15 min/jour à ≤ 54 mg/dL. La durée moyenne des hypoglycémies nocturnes était de 24 min/jour à < 70 mg/dL, et de 8 min/jour à ≤ 54 mg/dL.

Le coefficient de variation était de $36 (\pm 8)\%$ pour le groupe avec hypoglycémie contre $27 (\pm 6)\%$ pour le sous-groupe sans hypoglycémie ($p < 0,0001$). Cependant, une plus grande proportion des patients souffrant d'hypoglycémie avait un coefficient de variation



$\geq 36\%$ (58 patients (49%)), indiquant un risque beaucoup plus élevé d'hypoglycémie par rapport au sous-groupe sans hypoglycémie (1 patient (5%)), ($p=0,0003$). Selon Christine Slyne, premier auteur de l'étude, il est intéressant de noter que ces deux sous-groupes ne présentaient aucune différence significative en termes d'HbA1c, les deux étant sous-optimaux. Selon elle: «Cela confirme les résultats d'études précédentes, qui ont montré qu'une augmentation de l'HbA1c ne protège pas de l'hypoglycémie dans cette population.»

En condition de vie réelle, seul un faible pourcentage de personnes âgées atteintes de DT2 sous insuline sont soumises à une CGM-P, alors que les données de l'étude montrent un fardeau élevé de l'hypoglycémie dans cette population, malgré un taux de HbA1c élevé. «Au sein de cette population vulnérable, une utilisation plus large de la CGM-P serait bénéfique pour détecter les hypoglycémies, quel que soit le taux de HbA1c», a conclu Christine Slyne. ■

Référence:

Slyne C. et al., The Importance of Professional CGM Use in Clinical Care of Older Adults with Type 2 Diabetes on Insulin. ADA 2021 - P350.

**Bougez en
toute sérénité !**

VITALITÉ DES ARTICULATIONS¹

HydraFlex

- + Acide hyaluronique
- + Collagène de type 2

Assurez votre confort articulaire¹ grâce au complexe **HydraFlex** qui mise sur une synergie puissante entre divers ingrédients.

Be-Life+

- + Le **collagène de type 2**
- + L'**acide hyaluronique**
- + L'**Opti®-MSM**
- + Les **vitamines C et D** et le **manganèse**
- + Le **curcuma** (95% de curcuminoïdes), utilisé depuis des siècles en Asie pour favoriser le confort articulaire
- + La **vit. D3** extraite de la lanoline du mouton

Le tout vous aidera à préserver ou retrouver le plaisir de bouger en souplesse et sans gêne !

EN SAVOIR PLUS ?



FREE

- ✓ GLUTEN
- ✓ NANOPARTICULES
- ✓ DIOXYDE DE TITANE

GÉLULES
ACIDO-
RÉSISTANTES

NOUVEL
EMBALLAGE
100%
VÉGÉTAL



BELGIAN 
LABORATORY

Conseils d'utilisation :
1 à 3 gél. / jour

Produit vendu en pharmacies et magasins bio.
Découvrez notre gamme complète sur www.be-life.eu

(1) La vitamine C contribue à la formation normale de collagène pour assurer la fonction normale des cartilages - Le curcuma aide à soutenir la santé des articulations

RENTRÉE DES CLASSES



N°138 SEPTEMBRE 2021
Semper
 LUXEMBOURG



Directrice artistique
 Nathalie Ruykens
 nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
 Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
 Dr C. Biéva, Dr F. Hussenet, Dr H. Kugener,
 Dr T. Nguyen Nguyen, C. Vrancken

Production et impression
 Sacha Design s.à.r.l.
 contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé sur du papier certifié issu de la gestion responsable des forêts.
www.dsb.lu

dsb
 communication

DSB Communication s.a.
 Société anonyme au capital de 31.000 €
 Adm. dél.: Dr Corinne Rosman
 25, rue de Waltzing - L-8478, Eischen
 R.C.S. Luxembourg B 110.223
 Autorisation d'établissement N°123743

Chargées de relations
 Micheline Legrand
 Tél. +32 475 306 311
 mlegrand@dsb.lu

Roseline Lhote
 Tél. +352 691 22 99 22
 rlhote@dsb.lu



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, portant la mention 'grape' - S10 - sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 8,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention 'grape' - S25 - sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique ; - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ; - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie : La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui souffrent d'un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique **Effets Indésirables**). **Précautions particulières** Insuffisance rénale : En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur le glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. L'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. Patients âgés : L'adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Cependant, il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité : Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 334 patients ont été inclus : 1 163 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo, à l'exception de la plus fréquemment rapportée à été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir - Description de certains effets indésirables -). Liste des effets indésirables : Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation. **Classe de système d'organe** : Infections et infestations. **Fréquent** : Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales. Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urécesses). **Fréquence indéterminée** : Fasciite nécrisante du périnée (gangrène de Fournier). • **Classe de système d'organe** : Troubles du métabolisme et de la nutrition. **Très fréquent** : Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline). **Fréquent** : Soif. **Rare** : Acidocétose diabétique. • **Classe de système d'organe** : Affections de la peau et du tissu sous-cutané. **Fréquent** : Prurit (généralisé), Rash. **Peu fréquent** : Urticaire. **Fréquence indéterminée** : Angio-œdème. • **Classe de système d'organe** : Affections vasculaires. **Peu fréquent** : Hypovolémie. • **Classe de système d'organe** : Affections du rein et des voies urinaires. **Fréquent** : Augmentation des mictions*. **Peu fréquent** : Dysurie. • **Classe de système d'organe** : Investigations. **Fréquent** : Augmentation des lipides sériques*. **Peu fréquent** : Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire*. Augmentation de l'hémato-crite*.

• Par rapport à l'inclusion, les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg placebo, ont été respectivement, pour le cholestérol total, de 4,9 % et de 5,7 % contre 3,5 % et de 3,6 % contre 0,4 %, pour le cholestérol LDL, de 9,5 % et de 10,0 % contre 7,5 %, pour les triglycérides de 9,2 % et de 9,9 % contre 10,5 %. * Les variations moyennes de l'hémato-crite par rapport à l'inclusion ont été de 3,4 % et de 3,6 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hémato-crite sont revenues proches des valeurs de départ après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement. * Voir rubrique 4.4 du RCP. **Description de certains effets indésirables** : **Hypovolémie** : La fréquence des hypovolémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 0,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 20,4 %, placebo : 20,6 %, tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %) et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de

traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 %, tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). **Hypoglycémie majeure** (événements nécessitant une assistance) : Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0,9 %, tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0,9 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 %, tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** : Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Des infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** : Une augmentation des mictions (comprisant les termes préférentiels de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** : La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %) et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** : La fréquence globale des hypovolémies (comprisant les termes préférentiels de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) et par empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire** : La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFGe estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m²). Par la suite, le DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boite postale 97, B-1000 BRUXELLES/Madras. Site internet : www.afmps.be / e-mail : adversiteitsmeldingen@bmi.afmps.be - Luxembourg : Direction de la Pharmacie et des Médicaments, Division de la Santé à Luxembourg : pharmacovigilance@ms.etat.lu - Tél. : (+352) 2476 5582 - Fax : (+352) 2479 5615. ou : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, com@cnrsu-ranp.fr - Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax : (+33) 3 83 65 61 33. **MODE DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/114/330/014 (Jardiance 10 mg - 30 comprimés) - EU/114/330/018 (Jardiance 10 mg - 100 comprimés) - EU/114/330/005 (Jardiance 25 mg - 30 comprimés) - EU/114/330/009 (Jardiance 25 mg - 100 comprimés). **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 09/2020. Références : 1. RCP Jardiance®, dernière version disponible 2. Zinman B, et al., N Engl J Med 2015; 373(22):1117-1128 3. Wanner C, et al., N Engl J Med 2016; 375(3):423-434. * Chez les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie. Patients adultes atteints de diabète de type 2 et d'une coronaropathie, d'une maladie artérielle périphérique ou d'antécédents diabétiques du myocarde ou d'AVC. * Critère secondaire/exploratoire de l'étude RRR : Réduction du Risque Rélatif • CV : Cardiovasculaire • IC : Insuffisance cardiaque

	Prix public*
30 x 10 mg / 30 x 25 mg	48.44 €
100 x 10 mg / 100 x 25 mg	143.26 €

Taux de remboursement 100%
 \$ www.cns.lu

JARDIANCE®

LE POUVOIR D'EN FAIRE PLUS

Pour vos patients diabétiques de type 2¹

-38%
RRR Mortalité CV $p < 0,001^{1,2,*}$

-35%
RRR Hospitalisations pour IC $p = 0,002^{1,2,*}$

-39%
RRR Néphropathie $p < 0,001^{1,3,*}$



International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/114/330/014 (Jardiance 10 mg - 30 comprimés) - EU/114/330/018 (Jardiance 10 mg - 100 comprimés) - EU/114/330/005 (Jardiance 25 mg - 30 comprimés) - EU/114/330/009 (Jardiance 25 mg - 100 comprimés). **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 09/2020. Références : 1. RCP Jardiance®, dernière version disponible 2. Zinman B, et al., N Engl J Med 2015; 373(22):1117-1128 3. Wanner C, et al., N Engl J Med 2016; 375(3):423-434. * Chez les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie. Patients adultes atteints de diabète de type 2 et d'une coronaropathie, d'une maladie artérielle périphérique ou d'antécédents diabétiques du myocarde ou d'AVC. * Critère secondaire/exploratoire de l'étude RRR : Réduction du Risque Rélatif • CV : Cardiovasculaire • IC : Insuffisance cardiaque

PC-BE 101620 - 02/2021

