

# Semper

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

## LUXEMBOURG

### Guidelines Cardio- nouveau 2021



### Cas clinique

La pâleur et le sang

### À la découverte de nouveaux biomarqueurs sanguins pour le diagnostic du cancer du poumon

### Regulatory

Médicaments contre la  
COVID-19: bilan après  
deux ans de pandémie

#### IN MEMORIAM



Dr Henri Kugener

#### DROIT ET MÉDECINE

Regard de Belgique:  
le Covid Safe Ticket face  
à la Cour constitutionnelle

#### PROFESSION

Choisir le bon nom de domaine

#### AGENDA 11-14 MAI 2022

Hypnose au croisement des cultures  
12<sup>e</sup> forum de la CFHTP à  
Luxembourg

Galapagos



Jyseleca<sup>®</sup>  
filgotinib

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

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1), dirigé contre l'interleukine (IL)23, produit par des cellules souches ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** **Psoriasis en plaques:** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Rhumatisme psoriasique:** Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous le contrôle et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Tremfya est indiqué. **Posologie:** Psoriasis en plaques: La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Rhumatisme psoriasique:** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. **Populations particulières:** Personnes âgées (≥ 65 ans): Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus. **Insuffisance rénale ou hépatique:** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir Résumé des caractéristiques du produit. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir Résumé des caractéristiques du produit et la notice « Instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active); voir Résumé des caractéristiques du produit. **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1: Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes: **Fréquence:** Effet indésirable. Infections et infestations: Très fréquent: Infections des voies respiratoires. Peu fréquent: Infections à Herpes simplex, Dermatozytoses. Gastro-entérite. Affections du système immunitaire: Peu fréquent: Hypersensibilité. Anaphylaxie. Affections du système nerveux: Fréquent: Céphalée. Affections gastro-intestinales: Fréquent: Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Urticaire. Rash. Affections musculo-squelettiques et systèmes: Fréquent: Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'injection: Fréquent: Réactions au site d'injection. Investigations: Fréquent: Augmentation des transaminases. Peu fréquent: Diminution du nombre de neutrophiles. **Description de certains effets indésirables:** Augmentation des transaminases: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, augmentation d'enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, anomalies des tests de la fonction hépatique, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités par Tremfya (8,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines que dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines (tableau 2). Sur la période de 1 an, dans la plupart des cas, les augmentations des transaminases a été transitoire et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Tableau 2: Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique:** Jusqu'à la semaine 24: A. Placebo N: 370 - B: Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373 - C: Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371. Jusqu'à 1 an: D: Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373 - E: Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371. ALAT: > 1 à ≤ 3 x LSN: A: 30,0% - B: 28,2% - C: 35,0% - D: 33,5% - E: 41,2%. > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 1,4% - B: 1,1% - C: 2,7% - D: 1,6% - E: 4,6%. > 5 x LSN: A: 0,8% - B: 0,8% - C: 1,1% - D: 1,1% - E: 1,1%. ASAT: > 1 à ≤ 3 x LSN: A: 20,0% - B: 18,8% - C:

21,6% - D: 22,8% - E: 27,8%. > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 0,5% - B: 1,8% - C: 1,5% - D: 2,9% - E: 3,8%. > 5 x LSN: A: 1,1% - B: 0,5% - C: 1,8% - D: 0,5% - E: 1,6%. **période contrôlée versus placebo:** patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude (référence). **Diminution du nombre de neutrophiles:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par Tremfya. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Les taux de gastro-entérites observés pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. Lors de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo; 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes Tremfya toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. **Immunogénicité:** L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'un système sensible de dosage immunologique, baptisé anti-biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 156 semaines. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@ams.be](mailto:adr@ams.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: [crv@chru-nancy.fr](mailto:crv@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@msat.lu](mailto:pharmacovigilance@msat.lu) Lien pour le formulaire: <https://duchet-public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>; TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. NUMÉRIQUE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 2 stylos préremplis; EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 11/02/2021. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Tremfya	PP incl. 3% TVA
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 2.118,10
100 mg – 1 stylo prérempli	



**Tremfya®**  
(guselkumab)

Lasting, consistent relief<sup>1</sup>

FOR A LIFE THAT'S  
**NON-STOP**

**NOUVELLE INDICATION**  
**DANS L'ARTHRITE PSORIASIQUE<sup>2</sup>**

**Complete and durable skin clearance<sup>1</sup>**

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

Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.<sup>2</sup>  
Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.<sup>2</sup>

**One-Press**  
UN STYLO PRÉREMPLI  
SIMPLE D'UTILISATION  
POUR LES PATIENTS<sup>3</sup>



indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. NUMÉRIQUE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 2 stylos préremplis; EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 11/02/2021. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

1. Griffiths C, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presented at the Coastal Dermatology Symposium Virtual Meeting Experience October 15–16, 2020. 2. RCP Treatment. 3. Ferris et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 ORION Study. *J Dermatol Treat*. 2020; Mar; 31(2): 152-159

Téléphone: 800 29 504 • E-mail: [janssen@jacobe.jnj.com](mailto:janssen@jacobe.jnj.com) • Internet: [www.janssen.com/belgium](http://www.janssen.com/belgium)

Janssen-Cilag NV

**Janssen**  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

© Janssen-Cilag NV – CP-226551 – 20-avr-2021 – vuler/Luc van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

# Edito



## Peut-on entretenir le défaut d'empathie?

Talleyrand disait que la diplomatie, c'est se mettre à la place de l'autre.

Deux siècles plus tard, la capacité à se mettre à la place de l'autre, nous l'appelons plutôt empathie. Empathie cognitive, pour s'approprier les points de vue, les perspectives d'autrui, empathie émotionnelle, pour appréhender les émotions de nos interlocuteurs.

C'est à cela que j'ai pensé en parcourant la communication récente de Karen B. Schmalzing dans la revue *Vaccine*, sur la fréquence et les raisons des discordances au sein des couples face à la vaccination Covid-19. Une étude qui, étonnamment, s'intéressait pour la première fois à un sujet que nous avons connus, nous-mêmes, chez nos proches, ou chez nos patients, fort logiquement puisque près de 16% des couples semblent, selon, au vu de cette enquête, avoir un statut de vaccination discordant. Les principales raisons invoquées étaient les craintes quant à la sécurité du vaccin, le manque d'information sur la vaccination, ou encore le caractère non nécessaire du vaccin. Admirable, n'est-il pas? Ces couples sont un magnifique exemple d'empathie à la fois émotionnelle et cognitive.

### De Europa...

Il est toutefois un couple qui vient de nous démontrer une cruelle carence. Depuis huit ans au moins ils ne s'écoutaient plus vraiment. Ce couple, vous le connaissez, c'est la Russie et l'Europe. On aurait aimé autre chose de cette relation. D'autant que Europa évoque la princesse phénicienne, fille d'Agénor et mère de Minos, dont l'étymologie renvoie le prénom aux termes «eurus» (large) et «ôys» (œil, vue ou regard). Que n'avons-nous pas eu de plus larges perspectives pour atteindre une véritable empathie politique et éviter l'escalade.

...

# Edito

...

## ...à la censure européenne

Aveugles des drames de la non-compréhension de l'autre, nos dirigeants européens non élus viennent de décréter une mesure inédite à l'encontre des médias liés à la Russie en Europe. En interdisant de diffusion les médias russes RT et Sputnik dans l'Union européenne, en réponse à la guerre en Ukraine, au prétexte que ces deux médias seraient les «canaux» des «actions de propagande» et «de déformation des faits» de la Russie, les Vingt-Sept commettent une lourde faute.

D'une part parce que, n'en déplaise à la présidente de la Commission européenne Ursula von der Leyen, museler la presse est une des plus graves atteintes à la liberté d'expression et de communication, sauf à démontrer que les médias en question seraient condamnables aux yeux des législations en vigueur. Ce qui n'est pas le cas.

D'autre part, et surtout, parce que c'est en reconnaissant au citoyen de choisir lui-même ce qu'il veut lire, regarder ou écouter qu'on lui permet de confronter des points de vue différents. De développer ce qui nous a tellement fait défaut: l'empathie politique, condition sine qua non de la diplomatie.

Non, nous n'avons vraiment pas besoin d'un *Ministry of Truth*.

*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](mailto:info@connexims.lu)



Colophon en page 58

**INNOVATION** PEAUX INTOLÉRANTES À TENDANCE ALLERGIQUE  
**TOLERIANE** ULTRA DEVIENT  
**TOLERIANE DERMALLERGO**

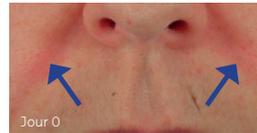
**NOUVEAU**



**EFFICACITÉ ANTI-ROUGEURS RENFORCÉE<sup>1</sup>**

**-29%**  
**IMMÉDIATEMENT**

AVANT

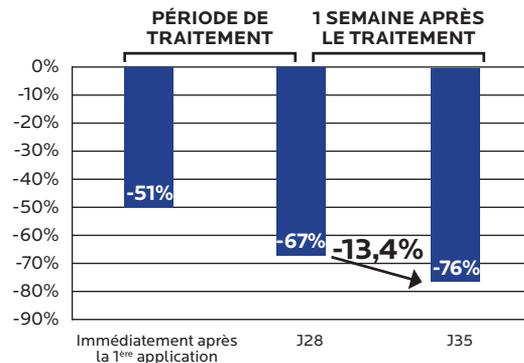


APRÈS



↑ Zones de rougeurs liées aux réactions de sensibilité.

**NOUVELLE EFFICACITÉ ANTI-RECHUTE<sup>2</sup>**



Les signes de sensibilité cutanée liés aux allergies réduisent immédiatement de moitié.

À jour 28, ils diminuent à -67%.

Même après arrêt du traitement, ces signes continuent à diminuer (-76%).

Sources :

1. Test à la capsaïcine, sous contrôle dermatologique, 44 sujets de 24 à 63 ans, avec une peau hypersensible. Test à la capsaïcine : L'irritation de la peau a été créée par l'application répétée de concentrations de capsaïcine de C1 (3,16 x 10<sup>-5</sup>%) à C5 (3,16 x 10<sup>-3</sup>%) pour l'ensemble du panel. Application de Toleriane Dermallergo Crème pendant 4 semaines, 2 fois par jour. -29% de rougeurs dès la première application. Réduction continue des rougeurs à J28 (-15%) et J35 (-14%).

2. Application de Toleriane Dermallergo Crème, 2 fois par jour. Évaluation sous contrôle dermatologique, 49 sujets avec une peau hypersensible.

**UNE TEXTURE POUR CHAQUE INDICATION** Crème, Fluide, Yeux

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Reagila 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg, gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg de cariprazine **FORME PHARMACÉUTIQUE** Gélule **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie: La dose initiale recommandée de cariprazine est de 1,5 mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5 mg, jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour, si besoin. La dose efficace la plus basse doit être maintenue, selon l'avis clinique du médecin traitant. En raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, les modifications posologiques ne seront pas clairement visibles dans les dosages plasmatiques pendant plusieurs semaines. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient, ainsi que la réponse au traitement, pendant plusieurs semaines après le début du traitement par cariprazine et après une modification de la posologie. **Reais d'un autre antipsychotique par la cariprazine:** Lors du relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine, un ajustement croisé progressif de la posologie doit être envisagé, avec un arrêt progressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par cariprazine. **Reais de cariprazine par un autre antipsychotique:** Lors du relais de cariprazine par un autre antipsychotique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est nécessaire, le nouvel antipsychotique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le traitement par cariprazine est arrêté. Il convient de tenir compte du fait que la concentration plasmatique de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminuera de 50 % en une semaine environ. **Population spéciale. Insuffisance rénale:** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Clcr] ≥ 30 ml/min et < 89 ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique:** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh compris entre 5 et 9). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et 15). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Personnes âgées:** Les données disponibles chez les personnes âgées de ≥ 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes. Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de la cariprazine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Reagila est à prendre par voie orale, une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture

**CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la cariprazine dans la fourchette de doses (1,5 à 6 mg) étaient une akathisie (19 %) et un syndrome parkinsonien (17,5 %). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée. **Liste des effets indésirables:** Les effets indésirables sont issus de données regroupées provenant d'études portant sur la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie et sont présentés par Système Organe Classe et par terme préférentiel. Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, à l'aide de la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/100), 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant. **Effets indésirables survenus chez des patients atteints de schizophrénie. Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Anémie, Éosinophilie. Rare: Neutropénie. **Affections du système immunitaire:** Rare: Hypersensibilité. **Affections endocriniennes:** Peu fréquent: TSH (thyroïdostimuline) sanguine diminuée. Rare: Hypothyroïdie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent: Prise de poids. Peu fréquent: Augmentation de l'appétit, Dyslipidémie. **Troubles du système nerveux:** Très fréquent: Akathisie<sup>2</sup>, Parkinsonisme<sup>3</sup>. Fréquent: Sédation, Sensation vertigineuse, Dystonie<sup>4</sup>, Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux<sup>5</sup>. Peu fréquent: Léthargie, Dysstésie, Dyskinésie<sup>6</sup>, Dyskinésie tardive. Rare: Crises d'épilepsie/Convulsions, Amnésie, Aphasie. Fréquence indéterminée: Syndrome malin des neuroleptiques. **Affections oculaires:** Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: Irritation oculaire, Élévation de la pression intraoculaire, Troubles de l'accommodation, Baisse de l'acuité visuelle. Rare: Photophobie, Cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: Vertige. **Affections cardiaques:** Fréquent: Tachycardie. Peu fréquent: Troubles de la conduction cardiaque, Bradyarythmie, Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme. On T anormale sur l'électrocardiogramme. **Affections vasculaires:** Fréquent: Hypertension. Peu fréquent: Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Hoquet. **Affections gastrointestinales:** Fréquent: Nausées, Constipation, Vomissements. Peu fréquent: Reflux gastroœsophagien. Rare: Dysphagie. **Affections hépatobiliaires:** Fréquent: Élévation des enzymes hépatiques. Peu fréquent: Élévation de la bilirubinémie. Fréquence indéterminée: Hépatite toxique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: Prurit, Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Fréquent: Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase. Rare: Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent: Dysurie, Pollakiurie. **Affections au cours de la grossesse, postnatales et périménopausales:** Fréquence indéterminée: Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: Fatigue. Peu fréquent: Soif. <sup>1</sup>Troubles du sommeil : insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin. <sup>2</sup>Akathisie : akathisie, hyperactivité psychomotrice, impatience. <sup>3</sup>Parkinsonisme : akinésie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, troubles de la marche, hypokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculo-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme. <sup>4</sup>Dystonie : blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus. <sup>5</sup>Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux : trouble de l'équilibre, bruxisme, bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la glabelle anormal, hyperreflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersalivation, troubles des mouvements de la langue. <sup>6</sup>Dyskinésie : choroathétose, dyskinésie, faciès grimaçant, crise oculogyre, protrusion de la langue. **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 - Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance : Boîte Postale 97, B-1010 Bruxelles. Site internet: www.afmops.be e-mail: adverse-drugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1209/001-040 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 06/2018

REAGILA® GELUL. 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • 1x21

€ 70.31

REAGILA® GELUL. 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • 1x98

€ 293.23

CHÉ Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1209/001-040 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 06/2018

**Références :** 1. Kane JM et al. J Clin Psychopharmacol 2015;35:367-73 2. Earley W et al. Schizophr Res. 2018 Feb;204:282-288 3. Durgam S et al. Schizophr Res. 2014;152:450-457 4. Durgam S et al. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1574-e1582 5. Nemeth G et al. Lancet 2017; 389:1103-13 6. RCP Reagila®, dernière version

E.R. : Recordati SRL - Av. du Bourgmestre Etienne Demunter 5 - 1090 Jette - 2021/026/RecBE- janvier - Date d'approbation du matériel: 01/2021

 **RECORDATI**

NOUVEAU AU LUXEMBOURG

REMBOURSÉ À 80%



# REAGILA®

## CARIPRAZINE

REAGILA® offre pour les patients adultes souffrant de schizophrénie.<sup>6</sup>

- Une efficacité prouvée pour le traitement des symptômes positifs et négatifs.<sup>1-4</sup>
- Une amélioration cliniquement significative du fonctionnement comparé à la rispéridone.<sup>5</sup>
- Un bon profil de sécurité<sup>6</sup>



21 gélules : disponible en 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg.

98 gélules : disponible en 3 mg, 4,5 mg et 6 mg.

CHÉ Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1209/001-040 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 06/2018

# Sommaire

10

## FLASH

- Cancer colorectal
- Magnésium: l'importance de la forme
- Hypnose au croisement des cultures  
12<sup>e</sup> forum de la CFHTP à Luxembourg  
11-14 mai 2022

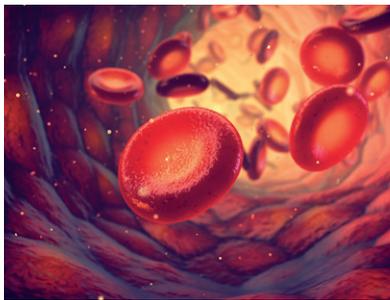
12

## MEETING

- Guidelines: nouveautés 2021
- **Pr Thibaud Damy**  
Les nouvelles recommandations de l'insuffisance cardiaque 2021
- **Dr Cristiana Banu**  
La prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique
- **Dr Christian Schmit**  
Quels patients dépister en médecine générale?
- **Marie Louyot**  
Projet YOUNG50
- **Dr Frédéric Lebrun**  
Prise en charge des cardiopathies valvulaires
- **Dr Laurent Groben**  
Prise en charge de la fibrillation auriculaire



27



## CAS CLINIQUE

La pâleur et le sang

33



## REGULATORY

Médicaments contre la COVID-19:  
bilan après deux ans de pandémie

38



## PROFESSION

Choisir le bon nom de domaine

42



## DROIT ET MÉDECINE

Regard de Belgique: le Covid Safe Ticket face à la Cour constitutionnelle

46



**RECHERCHE** .....

À la découverte de nouveaux biomarqueurs sanguins pour le diagnostic du cancer du poumon

48



**SORTIES** .....

Spectacles, expos, concerts

51

**IN MEMORIAM** .....

Sybodo est orphelin

*Comme vous avez pu l'apprendre par voie de presse, le Dr Henri Kugener nous a quittés. Une perte inestimable pour les amoureux de l'histoire de la médecine au Grand-Duché de Luxembourg et dans la grande région. Un trou béant aussi dans le coeur de notre rédaction.*



52

**IN MEMORIAM** .....

Dr Henri Kugener  
"Il y a des collectionneurs qui collectionnent pour le seul plaisir de posséder des objets. Moi, je collectionne pour les présenter"

56

**AGENDA** .....

58

**CARTOON** .....

mediQuality  
from Medscape

Retrouvez sur [www.mediquality.lu](http://www.mediquality.lu)  
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;  
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Jyseleca 100 / 200 mg comprimés pelliculés**. **Composition**: Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 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**: **Polyarthrite rhumatoïde**: 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). **Rectocolite hémorragique**: Jyseleca est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique. **Posologie et mode d'administration**: Le traitement par le filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de la rectocolite hémorragique. **Posologie**: **Polyarthrite rhumatoïde**: La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes est de 200 mg une fois par jour. **Rectocolite hémorragique**: La dose recommandée de filgotinib en traitement d'induction et en traitement d'entretien est de 200 mg une fois par jour. Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique ne montrant pas un bénéfice

basée sur la période pré-securus contrôlée contre placebo (semaine 12) cumulée sur les études FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu filgotinib 200 mg. Les fréquences rapportées dans l'étude SELECTION chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu filgotinib 200 mg étaient généralement cohérentes avec celles rapportées dans le cadre des études sur la polyarthrite rhumatoïde. **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 rapports LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restés stables par la suite. **Description de certains effets indésirables**: **Infections Polyarthrite rhumatoïde**: 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. Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections après 12 semaines pour filgotinib 200 mg comparées 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. **Rectocolite hémorragique**: Les types d'infections graves rapportés dans les études cliniques sur la rectocolite hémorragique étaient généralement similaires à ceux rapportés dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde dans les groupes ayant reçu le filgotinib en monothérapie. Dans les deux études d'induction contrôlées contre placebo, la fréquence des infections graves était de 0,6% dans le groupe filgotinib 200 mg, 1,1% dans le groupe filgotinib 100 mg et 1,1% dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée contre placebo, la fréquence des infections graves dans le groupe filgotinib 200 mg était de 1%, contre 0% dans le groupe placebo correspondant. Dans le groupe filgotinib 100 mg de l'étude d'entretien, la fréquence des infections graves était de 1,7%, contre 2,2% dans le groupe placebo correspondant. **Infections opportunistes (hors TB)** Dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde 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 sur la polyarthrite rhumatoïde (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

30 x 100 mg € 966,00 • 90 x 100 mg € 2 498,65  
30 x 200 mg € 966,00 • 90 x 200 mg € 2 498,65

**APPROBATION EMA  
MAINTENANT REMBOURSÉ**

# Traitement de RCH en toute simplicité



-   
**Inhibiteur  
préférentiel de JAK1<sup>1</sup>**
-   
**Efficacité rapide et  
maintenue<sup>1,2</sup>**
-   
**1x/jour  
Voie orale<sup>1</sup>**
-   
**Profil de tolérance  
démonstré<sup>#1</sup>**

**Jyseleca est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique.<sup>1</sup>**

**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 10<sup>9</sup> cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu 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:** Nombre absolu des lymphocytes (NAL). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 10<sup>9</sup> cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu 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:** 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: Polyarthrite rhumatoïde:** Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. **Rectocolite hémorragique:** Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients atteints de rectocolite hémorragique jusqu'à l'âge de 75 ans. Le filgotinib n'est pas recommandé chez les patients âgés de 75 ans et plus car on ne dispose d'aucune donnée dans cette population. **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 (grades A ou B de Child-Pugh). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité du filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration Voie orale.** Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'a pas été étudié si les comprimés pouvaient être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables: Résumé du profil de tolérance Polyarthrite rhumatoïde:** 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%). **Rectocolite hémorragique:** De manière générale, le profil de tolérance global observé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique traités par filgotinib était cohérent avec le profil de tolérance observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100). **Tableau 2: Effets indésirables: Infections et infestations: Fréquence:** Fréquent. **Effet indésirable:** Infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures. **Fréquence:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Zona, pneumonie. **Affections hématologiques et du système lymphatique: Fréquence:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Neutropénie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquence:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Hypercholestérolémie. **Affections du système nerveux: Fréquence:** Fréquent. **Effet indésirable:** Sensations vertigineuses. **Affections gastro-intestinales: Fréquence:** Fréquent. **Effet indésirable:** Nausées. **Investigations:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang. <sup>#1</sup> Fréquence

respectivement de -16 (449), de 61 (260) et de 33 (80) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5%, 0,3% et 0,3% des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. **Expérience des études d'extension à long terme Polyarthrite rhumatoïde:** 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. **Rectocolite hémorragique:** Dans l'étude d'extension à long terme (SELECTION LTE), menée auprès des patients ayant participé à l'étude SELECTION, les patients ont reçu filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) ou un placebo (N = 133) pendant des durées médianes respectives de 55, 36 et 32 semaines. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui observé dans les études d'induction et d'entretien SELECTION. **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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Gallilée 5/03, B-1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madoou. Site internet: <http://www.notifieruneffetindesirable.be>, e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be). **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Galapagos NV, Generaal De Wittelaan 111 A3, 2800 Mechelen, Belgium. **Numeros 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:** 12/2021.

**Références:** 1. RCP Jyseleca®; 2. EPAR Jyseleca® Novembre 2021. **Abréviations:** JAK1: Janus Kinase; RCH: Rectocolite Hémorragique. LU-UJ-CY-202201-00001

# Cancer colorectal

*Par tradition, le mois de mars est le mois de sensibilisation au cancer colorectal dans le monde entier. C'est dans ce cadre que Pierre Fabre Oncologie Benelux et BioLizard ont annoncé le premier partenariat numérique innovant pour soutenir l'autonomie des patients dans le domaine du cancer colorectal.*

Le cancer colorectal est le troisième type de cancer le plus fréquent au monde<sup>1</sup>. La sensibilisation à la prévention par un mode de vie sain, l'importance de la détection et du diagnostic précoces du cancer colorectal est l'objectif central de la campagne «Blue March». En 2020, près de 2 millions de nouveaux cas du cancer colorectal ont été diagnostiqués dans le monde. 17 015 cas ont été observés aux Pays-Bas, 9 585 cas en Belgique et 330 cas au Luxembourg<sup>2</sup>. L'autonomisation et le soutien du patient ainsi que la prise de décision partagée étaient les principaux besoins identifiés par les patients atteints de cancer colorectal en vue d'améliorer leur trajet de soins<sup>3,4</sup>.

## Première application dédiée

Soucieux de répondre aux besoins essentiels des patients, Pierre Fabre Oncologie et BioLizard ont établi un partenariat pour lancer la première

application de soutien aux patients atteints de cancer colorectal au Benelux. Les grandes lignes de la conception et les différents éléments de l'application, couvrant les besoins des patients dans leurs parcours de soins du cancer colorectal, ont été façonnés au cours de multiples sessions de cocréation avec des professionnels de la santé et des groupes d'association des patients en Belgique et aux Pays-Bas au long des années 2020 et 2021.

Cette application dédiée au cancer colorectal est le fruit du travail de deux sociétés spécialisées, dont l'expertise est complémentaire qui, combinés, soutiendront un même objectif dans la vie des patients atteints de cancer colorectal: fournir un soutien éducatif, des possibilités de retour d'information, une prise de décision partagée et une autonomie globale des patients tout au long de leur maladie.

Les deux entreprises s'engagent à créer une synergie durable à partir de



la campagne «Blue March», en créant des supports innovants pour les patients et les professionnels de la santé. La lutte contre le cancer colorectal est un effort commun, où chacun peut jouer son rôle et apporter sa contribution.

## We're in this together

Diverses sessions de démonstration ainsi que des publications sur les nouvelles versions sont prévues, afin d'assurer un avenir durable à cette première application d'autonomie des patients atteints de cancer colorectal. ■

Source: communiqué de Pierre Fabre Oncologie et BioLizard

### Références:

1. Global Cancer Statistics
2. Global Cancer Observatory
3. Stichting Darmkanker:nog veel blinde vlekken in informatie voorziening (Dec,8, 2021)
4. SAMHealth patient coloncancer research: how to optimize needs in the treatment pathway: May 11, 2021

# Magnésium: l'importance de la forme

*Le type de sel de magnésium et la solubilité déterminent la biodisponibilité des compléments en magnésium. Le glycérophosphate et le bisglycinate de magnésium sous une forme hautement soluble ont une biodisponibilité nettement supérieure à celle des sels inorganiques.*

Le magnésium, minéral essentiel, joue un rôle régulateur dans le métabolisme énergétique, la synthèse des protéines, la fonction musculaire et nerveuse, la glycémie et le contrôle de la pression artérielle. L'EFSA conseille un apport de 300 à 350 mg/jour. Plus de 50% de la population souffre de carence, il est donc un complément alimentaire commun. Les compléments actuellement disponibles se divisent en 2 catégories: les sels de magnésium inorganiques et organiques.

Les sels inorganiques sont déjà considérés comme moins facilement absorbés que les sels organiques. L'étude de Vynckier et al. (2020) comparait l'efficacité du glycérophosphate et du bisglycinate de magnésium avec

d'autres formes de magnésium précédemment testées par approches *in vitro* spécifiques (Blancquaert, et al. 2019) et pouvait prédire, avec une méthodologie valide pour les résultats *in vivo*, l'efficacité des compléments en magnésium chez l'humain.

La bioaccessibilité *in vitro*, qui indique la solubilité pendant l'incubation gastrique, est clairement plus élevée pour les sels organiques étudiés dans l'état de jeûne et dans l'état d'alimentation. La biodisponibilité *in vitro*, qui indique l'efficacité d'absorption dans l'intestin grêle, est plus élevée pour les sels de bisglycinate et de glycérophosphate que pour l'oxyde de magnésium inorganique.

Source: information des laboratoires Metagenics.

# 12<sup>e</sup> forum de la CFHTB

Le 12<sup>e</sup> forum de la CFHTB (Confédération Francophone d'Hypnose et Thérapies Brèves) se tiendra du 11 au 14 mai 2022 à Luxembourg sur le site de l'European Convention Center Luxembourg. Et l'Institut Milton H. Erickson de Luxembourg a le privilège de l'organiser.

Il s'agira du premier rassemblement international d'envergure dans le domaine de l'hypnose et des thérapies brèves depuis 2 ans. Les congrès de l'ESH (European Society of Hypnosis) à Bâle et de l'ISH (Society of Hypnosis) à Cracovie ont été annulés.

Celui de la Milton Erickson Gesellschaft se déroulera uniquement par visio-conférence.

Ce forum en présentiel marquera donc le début d'une nouvelle ère de la communication et du «vivre ensemble» après la crise.

## L'hypnose au croisement des cultures !... Que reste-t-il de nos valeurs ?

Le confinement, dû à la pandémie, a laissé des traces dans notre vie quotidienne. Il a rouvert des fossés que nous croyions comblés à jamais. Il a laissé renaître des ressentiments qu'il est difficile de taire et encore plus de gommer.

Il a causé des torts à notre personnalité et nous a blessés profondément. Pour certains les plaies restent ouvertes, pour d'autres il s'agit de panser les blessures et adoucir les cicatrices.

Un grand défi est donc lancé aux professionnels de la santé mentale, qui auront beaucoup de travail.

Ce forum sera donc aussi l'occasion de présenter les différents travaux et façons que nous avons de travailler

les dégâts de cette crise. Il nous faut maintenant reconstruire notre société sur des bases solides d'unité et de mixité des cultures, afin de sortir grand de cette ère austère.

## La faculté d'adaptation est cruciale dans l'évolution des espèces

Cette faculté dépend de la capacité à apprendre et tirer des conclusions judicieuses de ce même apprentissage. Les échanges qui ont lieu durant les manifestations scientifiques comptent pour beaucoup dans cet apprentissage et dans son analyse.

C'est pourquoi il est crucial de maintenir vivantes des manifestations comme ce forum, pour lequel nous vous avons concocté un programme alléchant, avec des sujets variés, d'actualité, scientifiques et interculturels. Des ateliers pratiques et des plateformes d'échanges.

Outre les conférenciers venant des quatre coins de la francophonie, nous avons invité des intervenants internationaux.

*Il s'agit du 12<sup>ème</sup> forum de la CFHTB et nous fêtons ses 25 ans.*

*Vous souhaitez connaître l'hypnose clinique et médicale?*

*Vous la connaissez déjà et souhaitez rencontrer des experts?*

Alors dépêchez-vous donc de vous inscrire et participez à cette formi-



dable aventure qui est en train de révolutionner le monde de la Santé: [www.cfhtb-luxembourg2022.org](http://www.cfhtb-luxembourg2022.org).

Le Forum se déroulera en plusieurs temps:

- 11 mai 2022 - Pré-forum: 9 intervenants à découvrir sur le site du congrès.
- 2 au 13 mai 2022 - Forum : ce sont près de 150 intervenants qui présenteront leurs travaux via des ateliers, des tables rondes, des conférences.

Nous avons hâte de vous y retrouver.

Nous espérons de tout cœur vous rencontrer à l'ECCL à Luxembourg du 11 au 24 mai 2022 et vous souhaitons, d'ici là, d'être heureux et de rester en bonne santé. ■

Bien cordialement

*Dr Marco Klop*

*Président de l'Institut Milton H. Erickson de Luxembourg  
Président du 12<sup>ème</sup> Forum de la CFHTB Luxembourg*



## Guidelines: nouveautés 2021

Ce 5 février se tenait la traditionnelle matinée Des guidelines à la pratique de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie. Quatre grands thèmes au programme pour cette 9<sup>e</sup> édition, en mode «covidcheck», neuf ans après la toute première édition par Semper Luxembourg en 2013.

Dr Eric Mertens

Au programme de cette année:

- *Heart Failure*, par le Pr Thibaud Damy (Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques et Réseau Amylose Mondor),
- *CVD Prevention*, par le Dr Cristiana Banu et le Dr Christian Schmit,
- *Valvular Heart Disease*, par le Dr Frédéric Lebrun,

- *Management of Atrial Fibrillation*, par le Dr Laurent Groben,

et en prime, l'occasion de présenter aux professionnels luxembourgeois le projet YOUNG50 «Restez en bonne santé - prévention des risques cardiovasculaires» au Luxembourg.



ESC

European Society  
of Cardiology

[escardio.org/  
guidelines](https://www.escardio.org/guidelines)

Nous vous proposons en ces quelques pages les temps forts, les messages qui nous ont semblé les plus pertinents pour la pratique en première ligne. Nous renvoyons nos lecteurs au site de la Société Européenne de Cardiologie où peuvent être retrouvées toutes les guidelines *in extenso*, et d'où sont reprises les figures de ce dossier.

## Les nouvelles recommandations de l'insuffisance cardiaque 2021

**PR THIBAUD DAMY** (APHP-CHU Henri Mondor)

C'est donc le Pr Damy qui était l'orateur invité cette année, pour ce sujet qui a déjà fait couler beaucoup d'encre avec l'entrée, une fois n'est pas coutume, d'une nouvelle classe de médicaments dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, avec les inhibiteurs de la SGLT2.

Nous retenons l'**aide-mémoire EPOF** pour:

- Essoufflement
- Prise de poids
- Oedèmes
- Fatigue

et les deux **marqueurs** clés:

- NT-proBNP  $\geq$  125 pg/ml
- ou BNP  $\geq$  35 pg/ml

L'examen clé reste l'**échocardiographie**, pour évaluer la fonction valvulaire et classer l'insuffisance cardiaque en 3 classes basées sur la fraction d'éjection, qui guideront la prise en charge.

Comme le souligne le Pr Damy, le problème majeur de l'insuffisance cardiaque reste le parcours de soin, avec un risque élevé de réhospitalisation.

C'est la raison pour laquelle les guidelines recommandent l'**instauration d'un traitement oral evidence-based avant la sortie de l'hôpital** [Classe 1C], ainsi qu'une **visite de suivi précoce une à deux semaines après la sortie**, afin d'évaluer les signes de congestion, la tolérance au traitement, et adapter le traitement ou la posologie [Classe 1C].



### Révolution du traitement

Les précédentes guidelines dataient de 2016. Pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, les 4 grands classes à utiliser sont les bêta-bloquants, qui améliorent le pronostic et la survie, les IEC ou sartans, les antialdostérone et les inhibiteurs de la SGLT2.

Les SGLT2 constituent donc la principale révolution et arrivent en première ligne, avec les trois autres traitements déjà bien connus.

Les mécanismes d'action des SGLT-i ont déjà été abordés dans nos colonnes et nous aurons l'occasion d'y revenir.

Le Pr Damy a rappelé les résultats obtenus avec la dapagliflozine, qui réduit le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et le risque de décès d'origine cardiovasculaire. Autre intérêt de ce traitement: l'administration en une seule prise quotidienne.

Pr Damy: «Il est aujourd'hui très rare qu'un patient insuffisant cardiaque sorte de l'hôpital sans un SGLT2-inhibiteur.»

Pour les **insuffisances cardiaques à fraction d'éjection moyennement réduite** (NYHA classe II-IV), les diurétiques sont le seul traitement en classe 1C pour soulager les symptômes et signes du patient. Tous les autres traitements deviennent des classes 2bC.

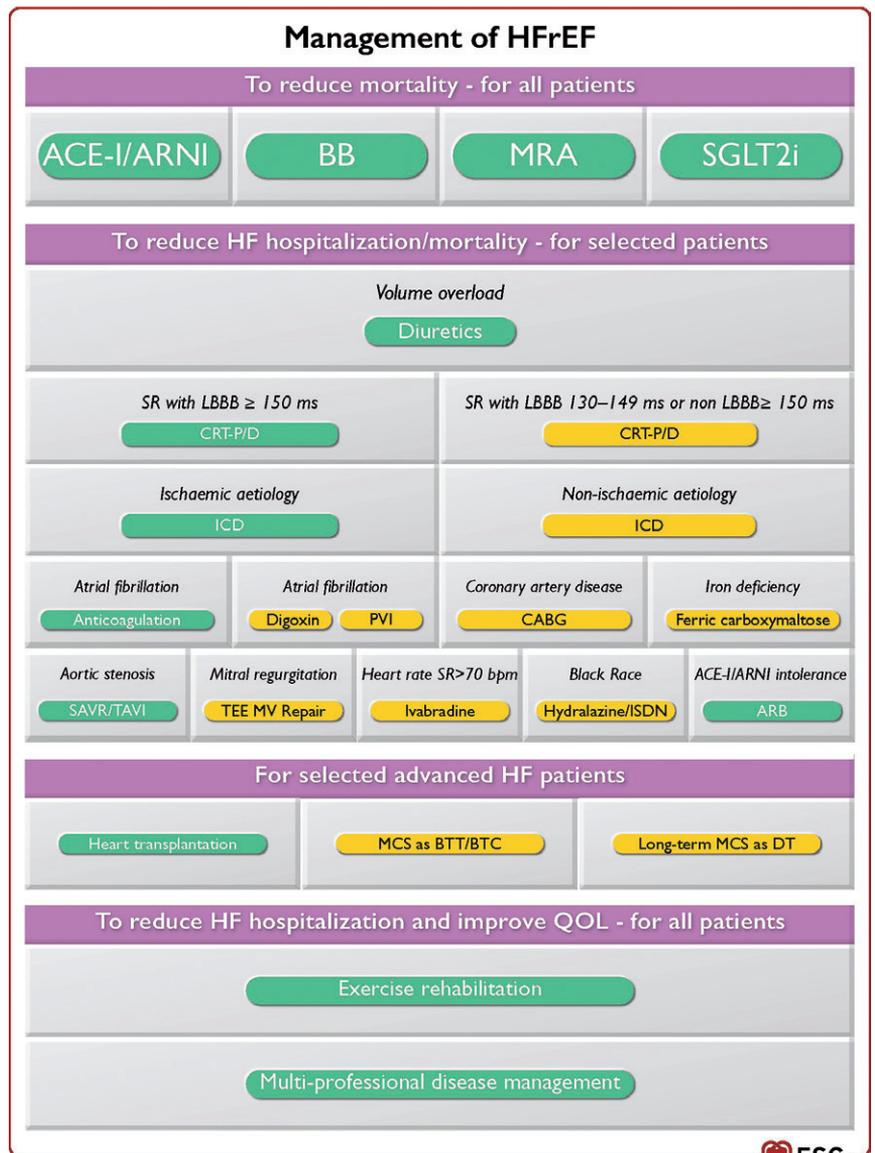
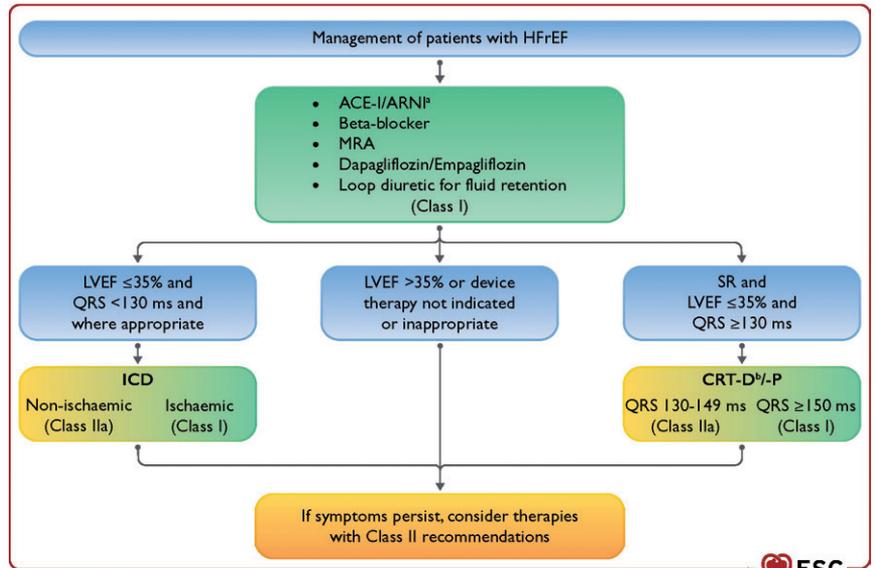
Autres nouveautés de ces guidelines:

- les recommandations pour la prise en charge de l'**anémie** et de la **carence martiale**, indépendamment du niveau d'hémoglobine,
- la recommandation du dépistage des **amyloses** (classe 1C).

Pr Damy: «En 2022, nous découvrons encore de nouvelles maladies. Ainsi, nous ne connaissons pas les amyloses lors de nos études, mais leur 'découverte' a modifié notre pratique en cardiologie, avec l'avènement de traitements qui permettent de modifier drastiquement le pronostic des patients.»

«Il est aujourd'hui très rare qu'un patient insuffisant cardiaque sorte de l'hôpital sans un SGLT2-inhibiteur.»

Pr Thibaud Damy



# La prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique

**DR CRISTIANA BANU**

Comme l'a rappelé le Dr Banu, si la prévention cardiovasculaire est un thème majeur pour l'ESC, c'est parce que les pathologies cardiovasculaires restent la première cause de morbidité et de mortalité dans le monde. Avec des facteurs de risque bien connus: hypercholestérolémie, hypertension, tabagisme, diabète, adiposité et sédentarité.



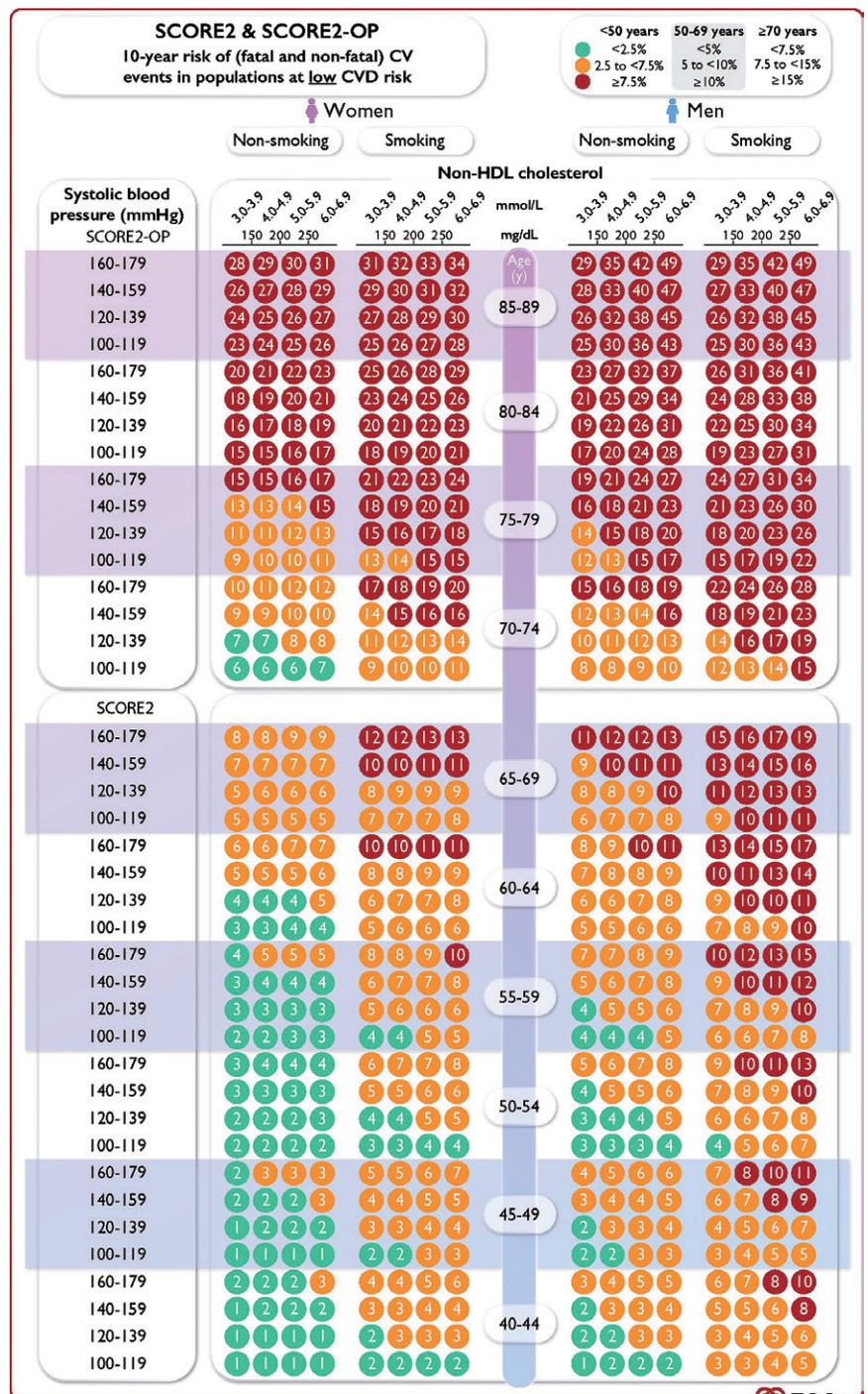
Au coeur de la prévention, figure la prédiction du risque cardiovasculaire, qui aide à identifier et modifier ce risque, spécialement chez les patients à risque élevé. C'est pourquoi pour ces guidelines 2021 une des nouveautés est une mise à jour des algorithmes de prédiction du risque pour les sujets apparemment en bonne santé (SCORE2, SCORE2-OP), pour les maladies cardiovasculaires fatales et non fatales.

L'accent est également mis sur:

- une prévention davantage personnalisée, plutôt que le «1-size-fits all»,
- une attention accrue à la prévention chez les sujets âgés,
- une plus grande implication du patient, avec une prise de décision partagée,
- l'identification des problématiques de coût potentielles.

La structure des recommandations 2021 est dès lors la suivante:

- d'une part, prévention au niveau individuel,



 ACARIZAX®

## Environ 50% des patients ayant une allergie aux acariens ont une rhinite allergique et un asthme allergique<sup>(1,2)</sup>

ACARIZAX® est la seule désensibilisation allergénique sublinguale en comprimés indiquée pour le traitement de la rhinite allergique ET de l'asthme allergique<sup>(3-5)</sup>

## Aidez vos patients allergiques aux acariens à s'attaquer à la cause: choisissez ACARIZAX®<sup>(3)</sup>

Prix public (TVAC)  
ACARIZAX® 30 co : 88,09€  
ACARIZAX® 90 co : 244,44€  
Remboursé à 80% par la CNS

**Forme pharmaceutique et composition:** Acarizax est un lyophilisat oral utilisé dans le cadre d'une immunothérapie allergénique spécifique. Il contient un extrait allergénique standardisé (SQ) d'acariens, *Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM dans un lyophilisat oral. **Indication thérapeutique:** Acarizax est indiqué chez les adultes (18 à 65 ans) diagnostiqués à partir de l'histoire clinique et de la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens (test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques) présentant au moins l'une des maladies suivantes: - rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. - asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés et associé à une rhinite allergique légère à sévère aux acariens. Le statut asthmatique du patient doit être soigneusement évalué avant l'instauration du traitement. Acarizax est indiqué chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) qui, sur la base d'un diagnostic réunissant une histoire clinique évocatrice et la positivité d'un test de sensibilisation aux acariens de la poussière de maison (prick test cutané et/ou présence d'IgE spécifiques), présentent une rhinite allergique aux acariens persistante modérée à sévère insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques. **Posologie et mode d'administration:** La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) est d'un lyophilisat oral (12 SQ-HDM) par jour. Le traitement par Acarizax doit être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Afin de pouvoir discuter et éventuellement traiter les effets indésirables immédiats, il est recommandé d'effectuer la première prise de lyophilisat oral sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes. Ne pas déglutir pendant environ 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament. **Effets cliniques:** L'apparition de l'effet clinique est attendue 8 à 14 semaines après l'instauration du traitement. Les recommandations thérapeutiques internationales indiquent qu'il faut 3 ans de traitement pour que l'immunothérapie allergénique puisse modifier l'évolution de la maladie. Des données d'efficacité sont disponibles sur une période de 18 mois de traitement par Acarizax chez l'adulte; aucune donnée n'est disponible sur une période de 3 ans de traitement. Acarizax n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans. Acarizax n'est pas indiqué chez le sujet de plus

de 65 ans. **Contre-indications:** Hypersensibilité à l'un des excipients, un FEV<sub>1</sub> <70% de la valeur théorique lors de l'instauration du traitement, maladies auto-immunes actives ou mal contrôlées, anomalies immunitaires, déficits immunitaires, dépression immunitaire ou maladies néoplasiques malignes actives. Patients ayant présenté une exacerbation sévère d'asthme au cours des 3 derniers mois. Chez les patients asthmatiques et présentant une infection aiguë des voies respiratoires, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection. Patients présentant une inflammation buccale aiguë sévère ou des plaies buccales. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi:** En cas d'aggravation de l'asthme, d'un état inflammatoire sévère de la cavité buccale, de plaies buccales, ou à la suite d'une chirurgie buccale, y compris d'une extraction dentaire, ou de la perte d'une dent, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée, ou le traitement en cours par ce médicament doit être temporairement interrompu, afin de permettre la cicatrisation de la cavité buccale. L'instauration d'un traitement par Acarizax chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique systémique au cours d'une immunothérapie aux acariens par voie sous-cutanée doit être envisagée avec précaution, en ayant à disposition les traitements nécessaires en cas de survenue de réactions indésirables. Chez les patients présentant une cardiopathie, le risque de réactions allergiques systémiques peut être plus important. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:** L'administration concomitante de médicaments symptomatiques de l'allergie peut augmenter le niveau de tolérance du patient à l'immunothérapie. **Grossesse et allaitement:** Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation d'Acarizax chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Acarizax ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. **Effets secondaires:** Les patients traités par Acarizax doivent principalement s'attendre à la survenue de réactions allergiques locales légères à modérées au cours des premiers jours du traitement, qui disparaîtront en 1 à 3 mois avec la poursuite du traitement. Dans la majorité des cas, les réactions apparaissent dans les 5 minutes suivant la prise d'Acarizax et ce, à chaque prise, pour disparaître en quelques minutes ou plusieurs heures. Des réactions allergiques oropharyngées plus sévères peuvent apparaître. Des cas

isolés d'aggravation aiguë sévère de symptômes d'asthme ont été rapportés. Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé. Des cas de réactions allergiques systémiques graves, y compris d'anaphylaxie, ont été rapportés depuis la commercialisation. La première administration du lyophilisat oral doit donc être réalisée sous surveillance médicale. Cependant des cas de réaction allergique systémique grave se sont produits suite à des prises ultérieures à la première prise. En cas d'aggravation aiguë des symptômes d'asthme ou de réactions allergiques systémiques sévères, d'angio-œdème, de difficultés à avaler, de difficultés à respirer, de modification de la voix, d'hy-pertension ou de sensation de constriction pharyngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Des cas isolés d'œsophagite à éosinophiles ont été rapportés. **Surdosage:** Lors des études de phase I, des adultes allergiques aux acariens ont été exposés à des doses allant jusqu'à 32 SQ-HDM. Il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose journalière recommandée de 12 SQ-HDM chez les adolescents. **Excipients:** Gélatine (à base de poisson), Mannitol, Hydroxyde de sodium. **Conservation:** 4 années. **Contenu de l'emballage:** Blisters en aluminium d'une contenance de 30 et 90 comprimés. **Titulaire de l'AMM:** ALK Abellø A/S Danemark. **Numéro:** 2020020052. **Mode de déviance:** sur prescription médicale. Informations complètes du produit; Pour obtenir des informations complètes (RCP) et contacter le service d'information: ALK Abellø BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, Pays-Bas, info@alk.net

Références:

1. Linneberg A et al. Allergy 2002; 57: 1048-52 /
2. Knudsen TB et al. J Asthma 2009; 46:91-4 /
3. ACARIZAX® RCP 08-2021 /
4. Virchow JC et al. JAMA. 2016; 315(16):1715-25 /
5. Demoly P et al. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137:444-51



- sujets apparemment en bonne santé,
- patients avec pathologies athérosclérotiques connues,
- patients atteints de diabète,
- hypercholestérolémie familiale,
- maladie rénale chronique,
- d'autre part, prévention au niveau de la population (politiques de santé publique, environnement, autres interventions).

Comme a pu le rappeler le Dr Beissel dans la discussion qui a suivi, la stratégie au niveau de la population était sur la table de travail au Luxembourg avant que la pandémie Covid vienne phagocytter les agendas. Il est donc essentiel que les cardiologues, institutions et autorités travaillent de concert dans cette voie.

## Les grandes nouveautés 2021

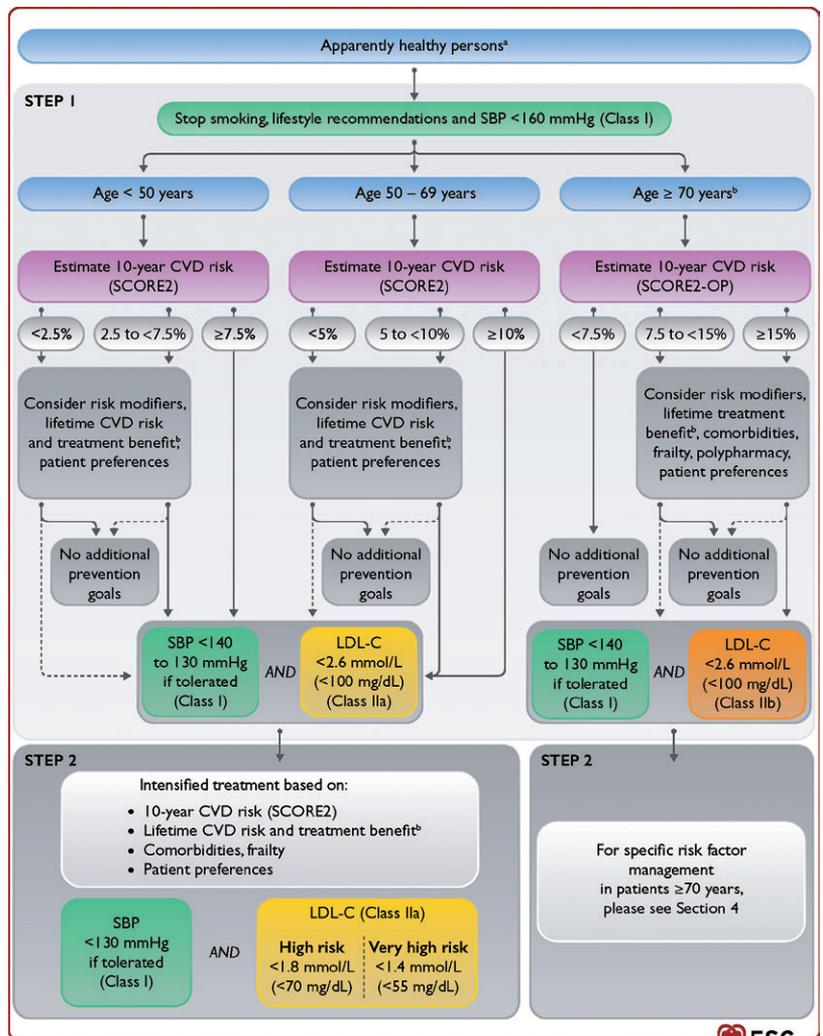
La philosophie est donc renouvelée en 2021, avec:

- l'approche pas à pas, pour une prévention individualisée,
- les scores SCORE2 et SCORE2-OP (patients âgés), calibrés pour 4 régions géographiques, pour la prédiction des risques de maladies cardiovasculaires fatales et non fatales,
- les seuils de risques dépendant de l'âge pour les personnes apparemment en bonne santé,
- des outils d'estimation du risque cardiovasculaire «à vie» et des bénéfices de l'instauration d'un traitement.

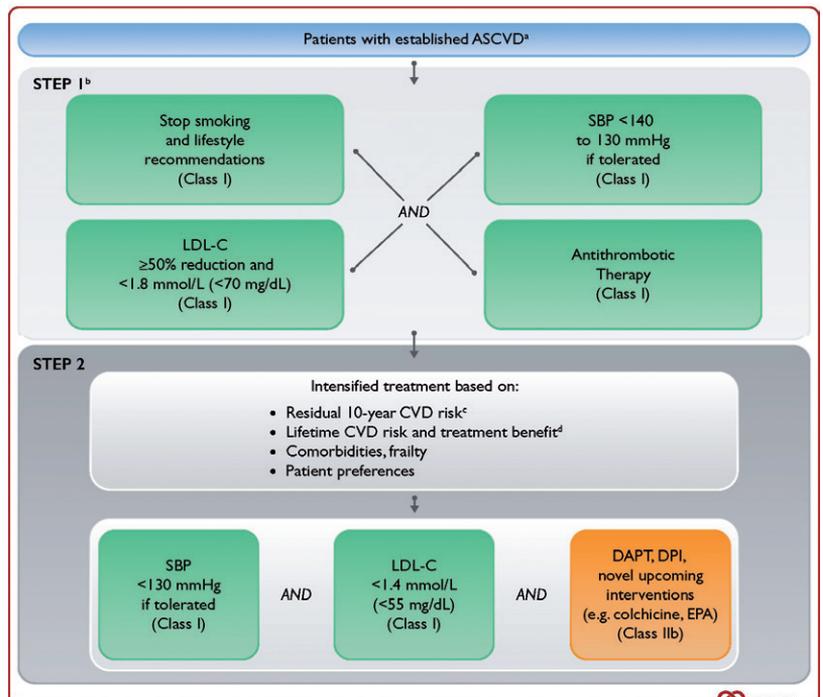
Ceci aboutit à une prise de décision partagée avec le patient, selon ses conditions spécifiques, ses préférences, son risque cardiovasculaire «à vie» et les bénéfices à attendre.

## Au niveau de la population

Les guidelines 2021 recommandent la mise en place de mesures visant à réduire la pollution de l'air: réduction des émissions de particules en suspension et de polluants gazeux, réduction de l'utilisation de combustibles fossiles, limitation des émissions de dioxyde de carbone [classe 1C].



ESC



ESC

# Quels patients dépister en médecine générale?

**DR CHRISTIAN SCHMIT**

Le Dr Schmit a testé quelques outils disponibles en ligne, pour aider à visualiser ce que l'on peut attendre d'une intervention thérapeutique. Focus sur U-Prevent, plate-forme en ligne développée par un groupe de recherche du University Medical Center Utrecht, aux Pays-Bas.

Les atouts de U-Prevent sont multiples:

- développée en collaboration étroite avec divers groupes de recherche dans le monde,
- basée sur de larges cohortes et les études cliniques majeures,
- intégration de SCORE2 et SCORE2-OP.

## u-prevent.com

U-Prevent permet de choisir entre différents calculateurs. Faisons le test pour un patient apparemment en bonne santé de moins de 70 ans. Nous utilisons donc SCORE2. Comme nous sommes au Luxembourg, nous avons la «chance» d'être

«L'essentiel reste de dépister et traiter les patients à très haut risque cardiovasculaire et de conseiller ceux à moindre risque.»

*Dr Christian Schmit*



dans le groupe «à risque faible». Aléas de la statistique, nos voisins allemands sont dans le groupe «à risque modéré».

Le calculateur permet par exemple de constater que chez notre patient de sexe masculin, de 51 ans, avec une TA systolique à 135 et un profil lipidique «pas vraiment optimal», une intervention thérapeutique permettra de faire

**Personal Risk Profile** ⓘ  
SCORE2

Risk of geographic region ⓘ

Gender:  Male  Female

Age:  years

Current smoking:

Systolic blood pressure ⓘ:  mmHg

12:45 ⓘ

NL  
EN

SCORE or ASCVD    LIFE-CVD model

New calculators based on European populations

Apparently healthy < 70 years  
No previous cardiovascular disease or type 2 diabetes mellitus

SCORE2

Apparently healthy ≥ 70 years  
Elderly without previous cardiovascular disease or type 2 diabetes mellitus

SCORE2-OP

u-prevent.com

chuter le risque à 10 ans d'infarctus du myocarde de 4,5% à 3,2%, avec un NNT à dix ans de 76.

Le même patient, s'il avait été fumeur aurait pu faire passer son risque à 10 ans de 7,6% à 4,6% par la seule cessation tabagique, et à 3% par l'ajout d'un traitement, avec un NNT à dix ans de 22.

A vous de tester l'outil sur [u-prevent.com](http://u-prevent.com)

U-Prevent en ligne fonctionne parfaitement sur ordinateur et sur smartphone.

Une App est également disponible sur les app stores Apple et Google.

### Les inconvénients?

Peu nombreux, mais le Dr Schmit en mentionne deux.

- Ces calculateurs, comme le Life CVD Model, également disponible sur U-Prevent, ne prennent pas en compte le (faible) risque lié au traitement. Ce *number needed to harm* est par exemple de 1 cas supplémentaire de diabète pour 255 patients traités par statine durant 4 ans.
- D'autre part, la prise de décision reste difficile pour le patient jeune en bonne santé, à faible risque sur 10 ans, mais qui a néanmoins un *lifetime risk* important.

Au total, conclut le Dr Schmit, les scores en ligne sont des outils à la fois d'aide à la décision et de communication très intéressants pour le médecin généraliste, l'essentiel restant de **dépister et traiter les patients à très haut risque cardiovasculaire** et de conseiller ceux à moindre risque.

**SCORE2**

**Personal Risk Profile**

Risk of geographic region: Lo\*  
 Gender: M\*  
 Age: 51 years  
 Current smoking: +

Systolic blood pressure: 135 mmHg  
 Total cholesterol: 250 mg/dL  
 HDL-cholesterol: 40 mg/dL  
 LDL-cholesterol: 150 mg/dL

Adjust intake

**10-years risk**

Current 10-year risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death

7.6% Current risk  
 4.6% Reduction with treatment  
 22 10-years NNT

**Future treatment**

LDL-cholesterol: < 2.6 mmol/L / < 100 mg/dL  
 Systolic blood pressure: < 130 mmHg  
 Antithrombotic treatment:   
 Smoking:

Reset

Print Copy

**Select a calculator**

I would like assistance with selecting a calculator

Patient group	10-years cardiovascular risk	Lifetime risk & treatment effect
Previous cardiovascular disease	SMART risk score	SMART-REACH model
Type 2 Diabetes Mellitus	ADVANCE risk score	DIAL model
Apparently healthy No previous cardiovascular disease or type 2 diabetes mellitus	SCORE or ASCVD	LIFE-CVD model

**New calculators based on European populations**

Apparently healthy < 70 years No previous cardiovascular disease or type 2 diabetes mellitus	SCORE2
Apparently healthy ≥ 70 years Elderly without previous cardiovascular disease or type 2 diabetes mellitus	SCORE2-OP

# Projet YOUNG50

**MARIE LOUYOT**

Le Luxembourg participe au projet européen YOUNG50 «Restez en bonne santé - prévention des risques cardiovasculaires» coordonné par la Direction de la Santé et le LIH (Luxembourg Institute of Health). Mais qu'est-ce que le projet YOUNG50 ? Les réponses ont été apportées par Marie Louyot, chef de projet au LIH.



YOUNG50 est un projet cofinancé par la Commission Européenne dans le cadre du 3<sup>ème</sup> Programme Santé.

L'objectif est de transférer le programme italien CARDIO50 de **dépistage et de prévention des facteurs de risque cardiovasculaires chez les personnes de 50 ans**<sup>1</sup> en Roumanie, en Lituanie et au Luxembourg.

Le projet vise à utiliser un **modèle intégré d'assistance pour aider à modifier les facteurs de risque** chez les personnes sans risque identifié, **promouvoir des interventions** pour améliorer l'hygiène de vie et **accroître les connaissances et les perceptions** des risques de maladies cardiovasculaires.

Une phase pilote du projet aura lieu au Luxembourg en 2022 dans le but de recueillir toutes les informations nécessaires pour un futur programme national de dépistage (par ex. utilisation de l'outil informatique, identification des axes d'amélioration).

## Pourquoi le projet YOUNG50 est-il mis en place au Luxembourg ?

Selon les derniers rapports nationaux disponibles, les **maladies cardiovasculaires** représentent une des **premières causes de décès** au Luxembourg (27,6% en 2019).

De nombreux facteurs de risque cardiovasculaires **modifiables** sont retrouvés chez les résidents luxem-

bourgeois: 48% sont en **surpoids ou obèses**, 18,4% sont **fumeurs** et 47,9% des personnes de plus de 18 ans ne mangent pas de **fruits et/ou de légumes tous les jours**<sup>2</sup>.

Compte tenu de toutes ces informations, un programme dédié améliorerait certainement **la prévention et la guérison des maladies cardiovasculaires**. YOUNG50 fait partie du prochain plan national sur les maladies cardio-neuro-vasculaires au Luxembourg.

## Selon quels critères sont classés les participants ?

Au terme de leur dépistage, les participants sont classés selon leurs **habitudes de vie** (consommation d'alcool et de tabac, activité physique habituelle, consommation de fruits et légumes), des **paramètres anthropométriques et cliniques** (indice de masse corporelle, tour de taille, tension artérielle) et des **paramètres biologiques** (glycémie et cholesté-

**Januvia**<sup>®</sup>  
(sitagliptine, MSD)

**Janumet**<sup>®</sup>  
(sitagliptine/metformine, MSD)

BE-DIA-00079 - Date of last revision: 01/2022.

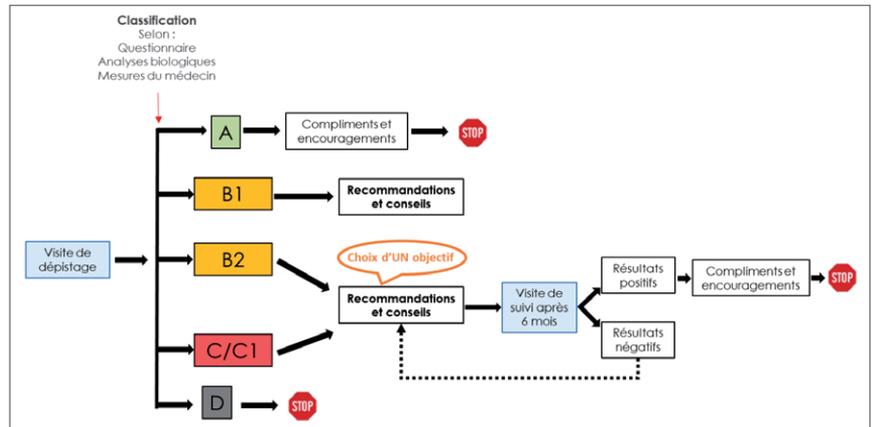


Figure: Schéma de prise en charge selon de niveau de risque cardiovasculaire

rol). Ils sont ensuite classés en six catégories de risque:

- A: mode de vie sain, paramètres normaux.
- B1: mode de vie non sain (légèrement), paramètres normaux.
- B2: mode de vie non sain, paramètres normaux.
- C: mode de vie non sain, paramètres anormaux.
- C1: mode de vie sain, paramètres anormaux.
- D: présence d'un critère d'exclusion (pathologie cardiovasculaire, oncologique, neuropsychiatrique, insuffisance rénale chronique, diabète ou autres troubles métaboliques déjà diagnostiqués).

Les participants des **catégories B2, C et C1** choisissent un **objectif** avec leur médecin généraliste.

Une plateforme regroupant les informations, conseils et programmes disponibles sera mise à la disposition des médecins afin d'aider les participants

à atteindre leur objectif. Ces participants sont invités à une **nouvelle visite de dépistage** après 6 mois.

### Qu'apporte le projet YOUNG50 aux médecins généralistes?

YOUNG50 donne l'occasion aux médecins généralistes de proposer un **bilan cardiovasculaire personnalisé** à leurs patients de 50 ans dans le cadre d'une consultation exclusivement dédiée à la prévention.

Le médecin a accès au questionnaire du participant et peut le conseiller et l'encourager à améliorer ses habitudes de vie.

Les médecins pourront émettre des **recommandations adaptées** à chaque profil de risque, et diriger les participants vers des **programmes de pré-**

**vention** existants pour mesurer ensuite les résultats 6 mois plus tard; le tout sera facilité par l'utilisation d'une plateforme informatique dédiée.

Enfin, les médecins participant pourront exprimer leur **satisfaction** vis-à-vis du programme et leur expérience permettra d'améliorer le programme pour le développer à l'échelle nationale.

### A qui s'adresser pour avoir plus de renseignements et participer au projet ?

Une réunion de présentation du projet sera organisée en mars. Pour avoir plus renseignements et vous inscrire, contactez:

#### Marie Louyot, chef de projet YOUNG50 au LIH

Email: marie.louyot@lih.lu

Tel: +352 26970-949

En savoir plus sur le projet européen YOUNG50:

<https://www.young50.eu/>

<https://www.youtube.com/watch?v=hTijlNqi48>

#### Références:

1. CARDIO50 : Bordin P, Picco F, Valent F, Mattiussi B, Vidotto L, Brianti G. Cardiovascular prevention in 50-year-old adults: an Italian intervention study. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018 Aug;19(8):422-429. doi: 10.2459/JCM.0000000000000682. PMID: 29879085.
2. EHS 2019

<https://appsso.eurostat.ec.europa.eu>

## Comment va se dérouler le projet pilote YOUNG50 ?

La phase pilote du projet aura lieu au Luxembourg en **2022**.

Des **médecins généralistes** participent sur la base du **volontariat**. Ils peuvent se manifester auprès du LIH pour participer. Les médecins généralistes sont impliqués pour deux consultations: une visite initiale de dépistage et une visite de suivi après 6 mois (rémunérées selon la nomenclature CNS E40 et E45).

La visite de dépistage comprendra une évaluation du mode de vie au moyen d'un **questionnaire** standardisé pour le patient, des analyses biologiques (cholestérol et glycémie), complétés par des mesures (pression artérielle, indice de masse corporelle, tour de taille) chez le **médecin généraliste**. Les participants présentant des facteurs de risque seront **aidés à modifier leurs habitudes** et invités à une **visite de suivi** après 6 mois.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 in the SmPC for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen, Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled syringe, Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen: Each pre-filled pen contains 150 mg risankizumab in 1 mL solution. Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each pre-filled syringe contains 150 mg risankizumab in 1 mL solution. Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe: Each pre-filled syringe contains 75 mg risankizumab in 0.83 mL solution. Risankizumab is a humanised immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody selective to the interleukin (IL)-23 protein produced in Chinese Hamster Ovary cells using recombinant DNA technology. Excipients with known effect (75 mg solution for injection only): This medicinal product contains 68.0 mg sorbitol per 150 mg dose. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Solution for injection (injection). Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen and in pre-filled syringe: The solution is colourless to yellow and clear to slightly opalescent. Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe: The solution is colourless to slightly yellow and clear to slightly opalescent. **Therapeutic indications:** Plaque Psoriasis: Skyrizi is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy. Psoriatic Arthritis: Skyrizi, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). **Posology and method of administration:** Skyrizi is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Skyrizi is indicated. **Posology:** The recommended dose is 150 mg administered as a subcutaneous injection at week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter (either as two 75 mg pre-filled syringe injections or one 150 mg pre-filled pen or pre-filled syringe injection). Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 16 weeks of treatment. Some plaque psoriasis patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 16 weeks. **Missed dose:** If a dose is missed, the dose should be administered as soon as possible. Thereafter, dosing should be resumed at the regular scheduled time. **Special populations: Elderly (aged 65 years and over):** No dose adjustment is required (see section 5.2 of the SmPC). There is limited information in subjects aged ≥65 years. **Renal or hepatic impairment:** No specific studies were conducted to assess the effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of risankizumab. These conditions are generally not expected to have any significant impact on the pharmacokinetics of monoclonal antibodies and no dose adjustments are considered necessary (see section 5.2 of the SmPC). **Paediatric population:** The safety and efficacy of risankizumab in children and adolescents aged 5 to 18 years have not been established. No data are available. There is no relevant use of risankizumab in children aged below 6 years for the indication of moderate to severe plaque psoriasis or in children aged below 5 years for the indication of psoriatic arthritis. **Overweight patients:** No dose adjustment is required (see section 5.2 of the SmPC). **Method of administration:** Skyrizi is administered by subcutaneous injection. The injection should be administered in the thigh or abdomen. Patients should not inject into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, indurated, or affected by psoriasis. Patients may self-inject Skyrizi after training in subcutaneous injection technique. Patients should be instructed to read the "Instructions for use" provided in the package leaflet before administration. Administration of Skyrizi in the upper, outer arm may only be performed by a healthcare professional or caregiver. Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe: Two pre-filled syringes should be injected for the full 150 mg dose. The two injections should be administered at different anatomic locations. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. Clinically important active infections (e.g. active tuberculosis, see section 4.4 of the SmPC).

**Undesirable effects: Summary of the safety profile:** The most frequently reported adverse reactions were upper respiratory infections. **Tabulated list of adverse reactions:** Adverse reactions for risankizumab from clinical studies (Table 1 in the SmPC) for psoriasis and psoriatic arthritis are listed by MedDRA system organ class and are based on the following convention: Very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); and very rare (< 1/10 000). **List of adverse reactions: Infections and infestations:** Very common: Upper respiratory infections<sup>a</sup> – Common: Tinea infections<sup>b</sup> – Uncommon: Folliculitis, Nervous system disorders: Common: Headache<sup>c</sup>. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Pruritus. **General disorders and administration site conditions:** Common: Fatigue<sup>d</sup>, Injection site reactions<sup>e</sup>. <sup>a</sup>Includes: Respiratory tract infection (viral, bacterial, or unspecified), sinusitis (including acute), rhinitis, nasopharyngitis, pharyngitis (including viral), tonsillitis, laryngitis, tracheitis. <sup>b</sup>Includes: Tinea pedis, tinea cruris, body tinea, tinea versicolor, tinea manuum, onychomycosis, fungal skin infection. <sup>c</sup>Includes: Headache, tension headache, sinus headache. <sup>d</sup>Includes: Fatigue, asthenia. <sup>e</sup>Includes: Injection site bruising, erythema, haematoma, haemorrhage, irritation, pain, pruritus, reaction, swelling, induration, rash. **Description of selected adverse reactions: Infections:** The rate of infections was 75.5 events per 100 subject-years from the psoriasis clinical studies and 43.0 events per 100 subject-years from the psoriatic arthritis clinical studies, including long-term exposure to risankizumab. The majority of cases were non-serious and mild to moderate in severity and did not lead to discontinuation of risankizumab. The rate of serious infections was 1.7 events per 100 subject-years from the psoriasis studies and 2.6 events per 100 subject-years from the psoriatic arthritis studies (see section 4.4 of the SmPC). **Psoriatic arthritis:** Overall, the safety profile observed in patients with psoriatic arthritis treated with risankizumab was consistent with the safety profile observed in patients with plaque psoriasis. **Immunogenicity:** As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity with risankizumab. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. For subjects treated with risankizumab at the recommended clinical dose for up to 52 weeks in psoriasis clinical trials, treatment-emergent anti-drug antibodies and neutralising antibodies were detected in 24% (263/1 079) and 14% (150/1 079) of evaluated subjects, respectively. For most subjects with psoriasis, antibodies to risankizumab including neutralising antibodies were not associated with changes in clinical response or safety. Among the few subjects (approximately 1%; 7/1 000 at week 16 and 6/598 at week 52) with high antibody titres (>128), clinical response appeared to be reduced. The incidence of injection site reactions is numerically higher in the anti-drug antibody-positive groups compared with anti-drug antibody-negative groups over

short-term (16 weeks: 2.7% vs 1.3%) and longer-term treatment (>52 weeks: 5.0% vs 3.3%). The injection site reactions were all mild to moderate in severity, none were serious, and none led to discontinuation of risankizumab. For subjects treated with risankizumab at the recommended clinical dose for up to 28 weeks in psoriatic arthritis clinical trials, treatment-emergent anti-drug antibodies and neutralising antibodies were detected in 12.1% (79/652) and 0% (0/652) of evaluated subjects, respectively. Antibodies to risankizumab were not associated with changes in clinical response or safety for psoriatic arthritis. **Elderly:** There is limited safety information in subjects aged ≥65 years. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in the SmPC. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen; EU/1/19/1361/002, Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled syringe; EU/1/19/1361/003, Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe; EU/1/19/1361/001. **On prescription. DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 11/2021. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.



Skyrizi®  
(risankizumab)

## DÉSORMAIS APPROUVÉ POUR L'ARTHRITE PSORIASIQUE ACTIVE CHEZ LES ADULTES

Plus d'informations sur  
SKYRIZI® sur

abbvie pro



[www.abbviepro.com](http://www.abbviepro.com)



### INDICATIONS<sup>1</sup>

- **Psoriasis en plaques:** SKYRIZI® (risankizumab) est indiqué pour le traitement du psoriasis modéré à sévère chez les adultes nécessitant un traitement systémique.
- **Arthrite psoriasique:** SKYRIZI® (risankizumab), seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite psoriasique active chez l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à un ou plusieurs agents antirhumatismaux modificateurs de la maladie.

# Prise en charge des cardiopathies valvulaires

DR FRÉDÉRIC LEBRUN

Un grand nombre de recommandations ont été publiées ces dernières années par la Société européenne de cardiologie (ESC) et ses partenaires tels que l'Association européenne de chirurgie cardio-thoracique (EACTS), ainsi que par d'autres sociétés et organisations. Les recommandations 2021 de l'ESC ont été élaborées par la Task Force pour la prise en charge des cardiopathies valvulaires, réunissant à la fois l'ESC et l'EACTS.

Des recommandations bienvenues, souligne le Dr Lebrun, au vu du nombre croissant d'affections valvulaires que l'on rencontre en pratique clinique, mais aussi vu l'avènement de nouvelles techniques qui ont modifié les stratégies chirurgicales et/ou médicales.

On voit aussi de plus en plus de patients présentant une double pathologie, à la fois aortique et mitrale, mais aussi des patients qui ont déjà été opérés, des pathologies mitrales secondaires à une autre affection cardiaque, ou la maladie valvulaire calcifiante du patient âgé.

Enfin, l'autre révolution est la croissance, depuis environ 2009, des remplacements valvulaires par voie percutanée, à l'image des remplacements valvulaires aortiques par voie transcathéter (TAVR), qui ont progressivement pris le pas sur la chirurgie dans cette indication.

## Méconnaissance du grand public

Alors que par exemple l'incidence et la mortalité de l'insuffisance mitrale sont similaires à celles du cancer du sein, avec 58.459 nouveaux cas et 12.146 décès en 2018 en France, un problème majeur est la méconnaissance de ces affections dans le grand public.

Dr Lebrun: «Comme en outre l'auscultation a perdu son caractère systématique, les pathologies valvulaires sont sous-diagnostiquées, et donc

sous-traitées. L'accès à l'échographie devrait donc être amélioré.»

## Multidisciplinaire

Corollaire, l'importance du concept de heart valve clinic, s'appuyant sur une heart team multidisciplinaire, afin d'assurer la mise au point, d'informer le patient, de prévoir les examens en concertation à la fois avec le patient et avec son médecin référent, cardiologue général et/ou médecin de famille.

Au Luxembourg, l'équipe de l'INC-CI-CHL a été précurseur dès 2014, avec la mise sur pied d'une **Heart team - Valve team**. C'est au sein du **Heart Team** que se discutent des décisions tant en termes de mise au point que sur le plan thérapeutique.

- Faut-il faire une épreuve d'effort? A quel moment?  
- A quel âge faut-il intervenir? Par quelle technique?  
...sont autant de questions qui nécessitent une approche individuelle, concertée avec le patient.

En termes d'imagerie, par ailleurs, l'échocardiographie représente 90%. Elle est la pierre angulaire du diagnostic des valvulopathies, et permet de réaliser des évaluations tridimensionnelles, des évaluations fonctionnelles du ventricule gauche, etc.

L'IRM et le CT-scan représentent encore 10%, pour le TAVI, l'étude de l'aorte, etc.



## A retenir

Les cardiopathies valvulaires sont la prochaine épidémie de santé publique, posant différents défis:

- des patients âgés, avec de nombreuses comorbidités,
- un sous-diagnostic important,
- un sous-traitement,
- une présentation souvent tardive.

## Que peut faire le corps médical?

- Informer davantage le public.
- Dépister plus précocement.

## Les trois piliers de la prise en charge

- 1 Assurer un suivi approprié et intervenir précocement (rôle de la **valve clinic**).
- 2 Individualiser la décision pour chaque patient (rôle de la **heart team**).
- 3 Viser des résultats optimaux (importance des **heart valve centers**).

## Et demain?

Dr Lebrun: «Nous n'aurions jamais imaginé, il y a dix ans, être arrivés où nous en sommes aujourd'hui. Et il est essentiel de continuer à développer de nouveaux devices, comme des valves mitrales implantables par voie percutanée, qui seront disponibles sous peu. Enfin, n'allons-nous pas vers une formation en partie parallèle des cardiologues interventionnels et des chirurgiens cardiaques, dans la perspective d'un futur où nos actes techniques se rapprochent de plus en plus?» ■

# Prise en charge de la fibrillation auriculaire

DR LAURENT GROBEN

*Nous remontons à 2020 cette fois, pour les dernières recommandations dans la fibrillation auriculaire. Pas de nouveautés renversantes, mais quelques nouvelles notions.*

Ainsi, dans les définitions, on distingue, selon le profil de la FA:

- la FA «primo-diagnostiquée» (*first diagnosed*): une FA non diagnostiquée précédemment, indépendamment de la durée ou de la présence/sévérité des symptômes associés,
- la FA paroxystique, définie comme une FA qui s'arrête spontanément ou sous intervention dans les 7 jours,
- la FA persistante, qui persiste au-delà de 7 jours,
- la FA de longue durée persistante (*long standing persistent*): une FA continue de plus de douze mois; et enfin,
- la FA permanente, définie comme une FA acceptée par le patient et le médecin.

## FA infra-clinique/AHRE

Cette nouvelle entité pose de nombreux problèmes au cardiologue. La AHRE est un rythme auriculaire rapide observé et enregistré par un dispositif implanté. La prise en charge n'est pas claire et fera vraisemblablement l'objet d'une mise à jour lors de futures recommandations. La règle actuellement retenue est de documenter ces observations par un véritable ECG.

## Statistiques

A l'âge de 55 ans, un individu d'ascendance européenne a plus d'une chance sur trois de souffrir de FA au cours de sa vie (37,0%). La FA est plus fréquente chez les hommes. La prévalence de la FA est en augmenta-

tion, en relation avec l'accroissement de l'espérance de vie et celle des facteurs de risque, qui sont les facteurs de risque cardiovasculaire classiques: tabagisme, alcool, obésité, etc. Les conséquences de la FA sont multiples (voir figure).

## Importance d'une approche globale

L'ESC propose pour la FA le protocole 4S, pour:

- Stroke risk
- Symptom severity
- Severity of AF burden
- Substrate Severity

## Dépistage: mission du généraliste

On le sait: le dépistage est indispensable pour prévenir les complications de la FA, mais il présente des risques (anxiété, surdiagnostic et donc surtraitement, risques liés aux manoeuvres invasives, risques iatrogènes).

Des études comme l'étude Loop ont montré l'absence de bénéfice d'une approche agressive.

Comme le souligne le Dr Groben, une des questions ouvertes aujourd'hui est: que faire des «dépistages» qu'offrent les innombrables gadgets disponibles? Les recommandations sont claires: tout dépistage de ce type doit être confirmé par un ECG.

L'ESC recommande le dépistage opportuniste de la FA par la prise du pouls ou un ECG chez les patients de plus de 65 ans. Un ECG systématique



pourrait par ailleurs être envisagé chez les sujets de plus de 75 ans ou à haut risque d'AVC. La décision de traiter sera déterminée par l'importance des symptômes.

Le bilan standard comprendra un ECG, un examen clinique, un bilan thyroïdien et rénal, un ionogramme, une formule sanguine, et une échographie transthoracique. Ce bilan pourra être complété dans des cas spécifiques, mais dans tous les cas il est essentiel de proposer un suivi au patient.

## Objectifs du traitement: ABC

A: anticoagulation, avoid stroke, avoid bleeding (voir figure)

- Pour la prévention de l'AVC chez les patients souffrant de FA qui sont admissibles à une anticoagulation, les NOAC sont recommandés de préférence aux AVK (sauf pour les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique ou d'une sténose mitrale modérée à sévère).
- Pour l'évaluation du risque d'AVC, une approche basée sur les facteurs de risque est recommandée, en utilisant le score de risque d'AVC clinique CHA2DS2-VASc pour identifier initialement les patients à «faible risque d'AVC» (score CHA2DS2-VASc = 0 chez les hommes ou 1 chez les femmes), auxquels il ne faut pas proposer de traitement antithrombotique.

- Une anticoagulation est recommandée pour la prévention de l'AVC chez les patients souffrant de FA avec un score CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  chez les hommes ou  $\geq 3$  chez les femmes.

[classe 1A pour les 3 recommandations]

B: better symptom control

On retiendra que:

- les bêta-bloquants, le diltiazem ou le vérapamil sont recommandés en première intention pour les patients FA avec une FEVG  $\geq 40\%$ ; et que
- les bêta-bloquants et/ou la digoxine sont recommandés pour contrôler la fréquence cardiaque pour les patients avec une FEVG  $\leq 40\%$

C: facteurs de risque cardiovasculaires, affections concomitantes

Conseiller des programmes de réduction pondérale efficaces, réduire la consommation d'alcool, pratiquer une activité physique modérée, contrôler l'hypertension, être attentif à l'insuffisance cardiaque, aux coronaropathies, au diabète, détecter et traiter les apnées du sommeil.

### Qu'en est-il de l'ablation par cathéter en 2022?

L'ablation par cathéter est une alternative au traitement médicamenteux, mais pas seulement. Il s'agit aujourd'hui également d'une thérapie de première intention que l'on propose aux patients symptomatiques. Des études récentes ont montré une amélioration du pronostic chez les patients en insuffisance cardiaque.

Il s'agit aussi d'une première ligne possible avant prescription d'anti-arythmiques.

Bémol: des complications existent toujours en 2022, avec un risque faible de complications sévères.

## AF-related OUTCOMES

AF-Related Outcome	Frequency in AF	Mechanism(s)
<b>Death</b> 	1.5 - 3.5 fold increase	Excess mortality related to: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HF, comorbidities</li> <li>• Stroke</li> </ul>
<b>Stroke</b> 	20-30% of all ischaemic strokes, 10% of cryptogenic strokes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardioembolic, or</li> <li>• Related to comorbid vascular atheroma</li> </ul>
<b>LV dysfunction / Heart failure</b> 	In 20-30% of AF patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excessive ventricular rate</li> <li>• Irregular ventricular contractions</li> <li>• A primary underlying cause of AF</li> </ul>
<b>Cognitive decline / Vascular dementia</b> 	HR 1.4 / 1.6 (irrespective of stroke history)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brain white matter lesions, inflammation,</li> <li>• Hypoperfusion,</li> <li>• Micro-embolism</li> </ul>
<b>Depression</b> 	Depression in 16-20% (even suicidal ideation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe symptoms and decreased QoL</li> <li>• Drug side effects</li> </ul>
<b>Impaired quality of life</b> 	>60% of patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Related to AF burden, comorbidities, psychological functioning and medication</li> <li>• Distressed personality type</li> </ul>
<b>Hospitalizations</b> 	10-40% annual hospitalization rate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AF management, related to HF, MI or AF related symptoms</li> <li>• Treatment-associated complications</li> </ul>





**AXURA® 20 mg 1x par jour**

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

**MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable**

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





## La pâleur et le sang

Monsieur X, âgé de 79 ans se présente aux Urgences pour un accès dyspnéique associé à une oppression thoracique. Le tout a duré quelques minutes et le patient est asymptomatique à l'admission à l'hôpital. Il n'a pas ressenti de palpitations ni de douleur franche dans la poitrine. Il ne présente habituellement pas de difficulté respiratoire, même à l'effort, mais ce fut le cas le matin même lors d'une courte marche. Pas de fièvre ni de frisson, pas de notion de contamination Covid, pas de trouble urinaire ou digestif.

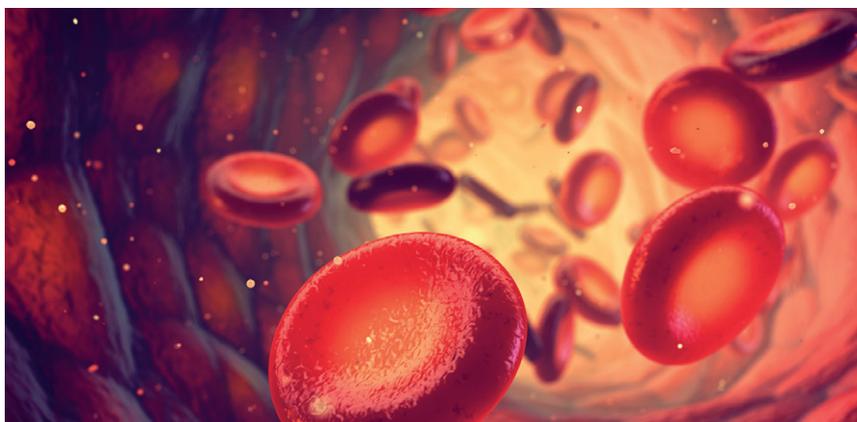
Dr A.M. Bilas

Lors de l'interrogatoire systématique, le patient reconnaît avoir fréquemment des sensations lipothymiques, surtout lors d'efforts modérés et a ressenti récemment plusieurs malaises ayant occasionné des chutes. Le patient relate une débâcle diarrhéique il y a un mois, les selles étaient (et seraient encore) noirâtres, ce que son médecin traitant a attribué à la prise orale de fer (qu'il ne prend plus depuis une quinzaine de jours). Par ailleurs, lors d'une consultation urologique récente, l'alpha-bloquant a été arrêté en raison d'hypotensions.

Les **antécédents** sont essentiellement cardiovasculaires et urologiques: HTA, discrète athéromasie sur l'IVA moyenne lors d'une coronarographie en 2006, fibrillation auriculaire et hypersensibilité sinocarotidienne sanctionnée par l'implantation d'un pacemaker en 2013. Par ailleurs, hypertrophie prostatique pour laquelle une résection a été évoquée en 01/2020 mais jamais réalisée et prostatite à répétition (2013,2016,2017).

Le **traitement** à l'admission consiste en rivaroxaban 20mg/j et sotalol 160mg/j en 2 prises.

L'**examen clinique** aux urgences est banal, ne renseignant qu'une pâleur cutané-conjonctivale.



La **biologie** réalisée indiquera une hémoglobine à 5,4g/dl, volume globulaire moyen 86,9 $\mu^3$ , réticulocytose absolue dans la norme, réticulocytose relative majorée à 2.89%. Les plaquettes, les leucocytes et la formule sont normaux. Le fer sérique est bas à 3 $\mu\text{mol/l}$ , la ferritine normale basse, la transferrine est normale, le coefficient de saturation abaissé à 0.04. La vitamine B12 est dans la norme, l'acide folique sérique indosable. INR 1,92. La CRP est majorée à 42mg/l. Altération de la fonction rénale avec un MDRD2 à 38ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Ionogramme, enzymes hépatiques, protéines sériques et albumine, d-dimères, CPK et troponine I sont normaux. Le complément d'analyse indiquera une fonction thyroïdienne normale. La PCR Coronavirus est négative, de même que l'analyse d'urine. L'anticoagulation est interrompue, le

patient est rapidement transfusé et une supplémentation en acide folique est débutée. L'endoscopie digestive mettra en évidence une légère bulbite et permettra la résection de 2 polypes coliques au niveau desquels apparaissent des stigmates hémorragiques.

L'anémie est ici, comme c'est souvent le cas chez la personne âgée, d'origine multifactorielle: carence martiale dominante, sur saignement digestif aigu et chronique favorisé par l'anticoagulation à laquelle se surajoute une composante inflammatoire et rénale et un déficit en acide folique. Après traitement de ces différentes causes, un suivi biologique est recommandé à moyen terme afin de confirmer la guérison complète, à défaut de quoi un nouveau bilan devra à nouveau être dressé.

# Les anémies

*L'anémie est définie par un taux sanguin d'hémoglobine (Hb) inférieur à la norme. Celui-ci s'apprécie en fonction de l'âge et du sexe (Tableau 1). Une anémie sera considérée comme un symptôme jusqu'à ce que son étiologie soit connue car si le traitement symptomatique est nécessaire, c'est surtout le traitement de sa cause qui est important.*

Les manifestations de l'anémie dépendent de sa sévérité, de sa vitesse d'installation et des comorbidités, particulièrement cardiovasculaires. L'anémie se manifeste, à des degrés divers, par une pâleur et des signes fonctionnels d'anoxie tissulaire. La tolérance est très variable individuellement.

La **pâleur** est généralisée, cutanée et muqueuse, mieux visible au niveau unguéal et conjonctival.

Les **manifestations anoxiques** ne sont pas pathognomoniques mais peuvent être révélatrices. Un souffle cardiaque fonctionnel est parfois audible. L'anémie a des retentissements sur différents organes: cœur, cerveau, systèmes digestif et pulmonaire... L'asthénie est quasi constante, la tachycardie et la dyspnée sont d'abord présentes à l'effort puis au repos; des vertiges, acouphènes, «mouches volantes» ou céphalées peuvent apparaître...

Les signes de décompensation ou d'aggravation d'une pathologie préexistante en font la gravité: angor, insuffisance cardiaque ou respiratoire, troubles neurosensoriels ou neurologiques pouvant aller jusqu'à la crise convulsive...

Lors d'une installation rapide, les signes d'hypovolémie dominant, conduisant parfois à l'état de choc

avec collapsus: sueurs, sensation de soif, hypotension, tachycardie, dyspnée et polypnée... A l'opposé, le syndrome anémique peut être latent et passer inaperçu cliniquement en cas d'installation progressive.

## Diagnostic

L'hémogramme est l'examen de référence. Il confirme l'anémie (taux d'Hb), et donne de précieuses informations pour orienter le bilan étiologique. On lui adjoint la mesure des réticulocytes.

Le **volume globulaire moyen** (VGM) rend compte de la taille des globules rouges (GR) et est normalement compris entre 80 et 100 $\mu^3$ . Il définit les anémies microcytaires (VGM < 80 $\mu^3$ ), normocytaires (80-100 $\mu^3$ ) et macrocytaires (>100 $\mu^3$ ).

La **concentration corpusculaire moyenne en Hb** (CCMH) indique la quantité d'Hb contenue dans 100ml d'hématies (sans plasma). Elle définit les anémies hypochromes (< 32g/dl) ou normochromes.

La **réticulocytose**, lorsqu'elle est augmentée en valeur absolue (> 150.000/mm<sup>3</sup>), témoigne d'une réactivité médullaire et définit le caractère régénératif de l'anémie (anémie d'origine périphérique). Lorsqu'elle est normale

ou basse en présence d'une anémie, celle-ci est arégénérative: la production médullaire est insuffisante (anémie d'origine centrale). Il faut toutefois remarquer que lors d'une déglobulisation aigüe, les réticulocytes n'apparaissent dans le sang périphérique que quelques jours plus tard.

L'anémie doit être distinguée d'un taux bas d'Hb dans un contexte d'hémodilution (pseudo-anémie lors d'une expansion du volume plasmatique). Le nombre total de GR circulant reste ici normal. Une anémie de dilution est physiologique à partir du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, pathologique dans d'autres conditions: insuffisance cardiaque, syndrome des macromolécules (hypergammaglobulinémie, Ig monoclonales, particulièrement à IgM), splénomégalie...

A contrario, il ne faut pas méconnaître une véritable anémie avec taux d'Hb anormalement normal dans les situations d'hémoconcentration, notamment dans les premières heures suivant une hémorragie aigüe.

**Tableau 1. Valeurs normales de l'Hb en fonction de l'âge et du sexe**  
(en présence d'un volume plasmatique total normal)

Age	Seuil anémique (en g/dl)
Nouveau-né	< 13,5-14
A 6 mois	< 9,5
A 1 an	< 11
12 ans	< 11,5
Enfant > 12 ans	< 12
Femme adulte	< 12
Grossesse (à pd 2 <sup>e</sup> trimestre)	< 10,5-11
Femme > 70 ans	< 11,5
Homme adulte	< 13
Homme > 70 ans	< 12,5

«Il ne faut pas méconnaître une véritable anémie avec taux d'Hb anormalement normal dans les situations d'hémoconcentration, notamment dans les premières heures suivant une hémorragie aigüe.»

# Les anémies microcytaires

Ce sont les plus fréquentes. Elles sont la conséquence d'un défaut de synthèse d'Hb et sont donc arégénératives. Un bilan martial sera dressé: ferritine (réserve en fer), transferrine (ou sidérophiline: protéine transporteuse du fer), coefficient de saturation de la transferrine, CCMH et réticulocytes (Tableau 2).

On distingue 3 grandes étiologies:

## 1. La carence martiale (le plus fréquent).

En l'absence de perte de sang manifeste (anamnèse), elle est due le plus souvent à un saignement chronique d'origine digestive (ulcère gastro-duodénal, polype colique, angiodysplasie, néoplasie...).

Chez la femme, l'origine gynécologique est loin d'être rare (hyperménorrhée, métrorragies, fibrome, endométriose, cancer utérin...). Les autres causes de carence martiale sont l'insuffisance d'apport (végétarisme/végétalisme, malnutrition), l'augmentation des besoins (grossesses, surtout répétées ou rapprochées), la malab-

sorption du fer (gastrectomie, chirurgie bariatrique, gastrite atrophique, usage d'antiacides, maladie cœliaque, maladie de Crohn...). Les causes plus rares sont les épistaxis récidivant, les dons de sang répétés, l'hémolyse intravasculaire chronique, l'hématurie chronique, la maladie de Rendu Osler, le syndrome de Lasthénie de Ferjol...

## Bilan

L'exploration digestive comprendra un toucher rectal et une endoscopie digestive haute et basse si besoin. A noter que l'angiodysplasie peut ne pas être détectée si le taux d'Hb est < 10g/dl. En fonction des premiers résultats, indication d'une vidéocapsule, d'autant plus que la recherche de sang sur selles est positive.

Le sédiment urinaire est analysé par principe.

L'hyperménorrhée est parfois difficile à apprécier. On considère souvent les pertes menstruelles anormalement fortes lorsque les tampons seuls sont insuffisants pour contrôler le flux sanguin, lorsque l'on utilise plus de 4 serviettes hygiéniques/j, lors de l'élimination de caillots de plus de 2cm pendant plus d'1 jour ou lorsque les règles durent plus de 7 jours.

## Traitement symptomatique

On administre des sels ferreux, 100 à 200mg/j. L'anémie sera généralement corrigée après 1 à 2 mois de traitement. Il faut cependant poursuivre jusqu'à reconstitution des réserves (3 à 6 mois). La correction se fait dans l'ordre suivant: anémie puis hypochromie puis microcytose puis ferritinémie. La complémentation en fer rendra les selles noires et peut être à l'origine de nausées. L'administration de fer par voie parentérale est possible mais rarement nécessaire (malabsorption démontrée). Transfusion si mauvaise tolérance (angor,...).

Tableau 2. Paramètres biologiques dans les anémies microcytaires

Paramètres	Anémie ferriprive (carence martiale)	Anémie inflammatoire chronique	Hémoglobinopathie
Hb	↘	↘	↘
Réticulocytes	< 150.000	<150.000	Variable selon le type
Ferritine	↘↘ (si < 45µg/l: 92% de spécificité) < 30: carence >100: carence peu probable	N ou ↗	N
Fer sérique	↘	N ou ↘	N ou ↗
Transferrine	↗	↘	N
Coeff de saturation	↘ (<10%)	N ou ↘ (0-50%)	
CCMH	↘	↘	N ou ↘
Myélogramme (non indiqué en 1 <sup>e</sup> intention)	Moelle riche en érythroblastes à cytoplasme réduit	Erythroblastes un peu bas (10-20%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thalassémie mineure: érythroblastes 30-50%, à cytoplasme un peu réduit, discrète dysérythropoïèse</li> <li>• Thalassémie majeure: dysérythropoïèse majeure avec parfois &gt; 80% d'érythroblastes</li> </ul>

### Remarques:

1. Le dosage du récepteur soluble de la transferrine peut être utile en cas d'anémie mixte inflammatoire et ferriprive: augmenté si carence martiale, normal dans l'inflammation.
2. Une β-thalassémie minime + carence martiale peut normaliser le tracé électrophorétique jusqu'à correction de la carence.
3. Une carence martiale + carence en folates ou vitamine B12 peut induire une profonde anémie normocytaire.

Le traitement étiologique est évidemment essentiel.

## 2. L'inflammation

Dans la moitié des cas, l'anémie inflammatoire est microcytaire hypochrome, dans l'autre moitié, elle est normocytaire. Tout état inflammatoire, a fortiori s'il se prolonge, peut aboutir à une anémie: maladie infectieuse, néoplasie, maladie systémique... L'inflammation conduit à de nombreuses réactions cytokiniques aboutissant à une augmentation de la synthèse de ferritine et à une diminution de celle de transferrine:

le fer n'est plus disponible pour les érythroblastes. L'augmentation d'IL-6 majore les taux d'hepcidine qui interagit avec la partie extracellulaire de la ferroportine, empêchant le passage du fer dans le sang et le relargage par les macrophages et les hépatocytes. IL-6 diminue aussi la production d'érythropoïétine, de même que TNF- $\alpha$ .

## 3. Les hémoglobinopathies

Une anomalie génomique est responsable de la diminution ou de l'absence de synthèse d'une chaîne de globine ou de la synthèse d'une chaîne anor-

male: anémie absente ou modérée dans les formes mineures (hétérozygotes), anémie modérée à très sévère dans les formes majeures (homozygotes). Lorsque le fer sérique et la transferrine sont normaux, une électrophorèse de l'Hb permettra de poser le diagnostic.

Si la cause n'est pas établie après ce bilan, le patient est adressé en hématologie pour réalisation d'un myélogramme et recherche de causes plus exceptionnelles (certaines anémies sidéroblastiques, maladies constitutionnelles du métabolisme...).

# Les anémies normo- et macrocytaires

## 1. Anémies non microcytaires régénératives

Les réticulocytes sont  $> 150.000/\text{mm}^3$  (anémie d'origine périphérique): la moelle est hyperproductive pour compenser une destruction ou un raccourcissement de la durée de séjour des GR dans la circulation. L'anémie est le plus souvent normocytaire, parfois discrètement macrocytaire, normochrome.

On distingue 3 grandes étiologies:

**a. Hémorragie aigüe.** L'anémie est proportionnelle à la perte sanguine. Dans les premières heures, l'Hb peut apparaître normale suite à l'hémoconcentration. L'hyperréticulocytose ne se verra qu'après 2-3 jours et sera maximale au 7<sup>e</sup> jour.

**b. Hémolyse pathologique:** destruction anormale (quantitative ou trop précoce) des GR avec majoration des LDH, de la bilirubine libre, effondrement de l'haptoglobine.

Le test de Coombs direct sera systématique, à la recherche d'anticorps anti-GR (test d'agglutination).

Le frottis sanguin peut mettre en évidence une poïkilocytose (anomalies morphologiques des GR) et révéler des schizocytes (GR «fracturés») ou une

microsphérocytose. En présence de fièvre, des hémocultures sont prélevées, de même qu'une goutte épaisse.

Sur le plan clinique, on distingue l'hémolyse aigüe («crise hémolytique») qui se manifeste par des douleurs abdominales ou lombaires atypiques, une hémoglobinurie voire un choc, de l'hémolyse chronique, avec ictère, pâleur et splénomégalie fréquente.

Les anémies hémolytiques peuvent être classées en intravasculaires ou extravasculaires.

Les causes des anémies hémolytiques

sont extra-corpusculaires (cause indépendante du GR lui-même), le plus souvent acquises (Tableau 3), ou corpusculaires (anomalie inhérente au GR, fragilité intrinsèque), le plus souvent héréditaires ou constitutionnelles (Tableau 4).

**c. Régénération médullaire** par exemple après une chimiothérapie

## 2. Anémies non microcytaires arégénératives

Elles sont le plus souvent liées à un trouble de production des GR, quan-

Tableau 3. Anémies hémolytiques d'origine extra-corpusculaire

### Immunologiques

- Auto-immune
- Allo-immunes (post-transfusion)
- Immuno-allergiques: nombreux médicaments: quinine,quinidine, pénicillines, méthyl-dopa, ticlopidine, clopidogrel...

### Mécanique:

- Valve cardiaque prothétique, végétations d'endocardite
- Microangiopathies (PTT, SHU...)

### Infectieuse:

- Toxine: Clostridium perfringens, Streptocoques  $\alpha$ - et  $\beta$ -hémolytiques, Méningocoques
- Envahissement et destruction des GR: paludisme (Plasmodium spp), Bartonella spp, Babesia spp
- Par production d'Ac: EBV, Mycoplasme

**Toxique:** plomb (saturnisme), cuivre

### Hypersplénisme

titatif ou qualitatif, par dyshématopoïèse ou dysmétabolisme. Elles conduisent au même bilan étiologique, qu'elles soient macrocytaires ou normocytaires.

Les causes sont multiples et variées:

- **Syndrome inflammatoire aigu**, par augmentation de la synthèse d'inhibiteurs (IL-6, TNF...) (plutôt normocytaire).
- **Insuffisance rénale chronique**, par diminution de la synthèse d'érythropoïétine par les reins (plutôt normocytaire).
- **Alcoolisme chronique** (tendance macrocytaire), **maladie hépatique** (cirrhose).
- **Endocrinopathie**: hypothyroïdie > hyperthyroïdie, maladie d'Addison, insuffisance hypophysaire...
- **Carence en vitamine B12 et/ou folates** (typiquement macrocytaire): anémie par défaut de synthèse de l'ADN; d'autres cytopénies sont souvent associées, jusqu'à la pancytopenie sévère incitant la réalisation d'un myélogramme (mégalo-blastose caractéristique). Les causes essentielles sont le manque d'apports (folates > B12), la malabsorption (B12 > folates), la gastrectomie, une augmentation des besoins (grossesse).

La maladie de Biermer, maladie auto-immune avec atrophie de la muqueuse gastrique conduit à une carence en vitamine B12 par défaut d'absorption.

Une carence pouvant en cacher une autre, il faut rechercher une carence martiale, en vitamine B12 et en folate même en présence d'une anémie normocytaire.

- **Certains médicaments et toxiques** interfèrent avec la synthèse de l'ADN: méthotrexate (antifolique), triméthoprime, analogues des purines et des pyrimidines, agents alkylants, virostatiques, antiépileptiques, arsenic et insecticides (chlorane).

<b>Tableau 4. Anémies hémolytiques d'origine corpusculaire (non exhaustif)</b>	
<u>Anomalies membranaires</u>	
<b>Microsphérocytose héréditaire (Maladie de Minkowski-Chauffart):</b>	
- Hémolyse chronique + poussées aiguës.	
- Transmission AD, contexte familial, pénétrance variable	
<b>Elliptocytose héréditaire:</b>	
- Transmission AD, le plus souvent asymptomatique	
- Forme sévère: (certains patients homozygotes) pyropoikilocytose héréditaire: manifestations néonatales	
<b>Hémoglobinurie paroxystique nocturne</b> (acquise).	
Mutations somatiques entraînant un déficit en GPI, protéine d'ancrage membranaire => déficit total ou partiel des protéines membranaires (en particulier CD55 et CD59 qui régulent l'hémolyse liée au complément)	
<u>Anomalie du système enzymatique du GR</u>	
<b>Déficit en G6PD:</b>	
- Hémolyse chronique modérée avec épisodes aigus déclenchés par des médicaments, infections ou ingestion de fèves (favisme)	
- Transmission liée à X	
<b>Déficit en pyruvate kinase:</b>	
- Hémolyse chronique de degré très variable	
- Transmission AR	
<u>Anomalie de l'Hb</u>	
<b>Drépanocytose:</b>	
- Mutation de la chaîne $\beta$ de la globuline	
- Hémolyse dès l'enfance, avec manifestations thrombotiques (crises vaso-occlusives),	
- Transmission AR, seuls les homozygotes sont symptomatiques	
- Frottis: GR en forme de faucille (drépanocytes)	
- Diagnostic par électrophorèse de Hb (HbS 75-90%)	
<b>Thalassémies:</b> diminution de production des chaînes de globuline $\alpha$ ou $\beta$ normales.	
- Transmission AR	
- Formes hétérozygotes: pseudo-polyglobulie microcytaire	
- Formes homozygotes: anémie microcytaire hypochrome hémolytique sévère	
- Diagnostic par électrophorèse de Hb	

Un bilan négatif à ce stade relève d'un **myélogramme:**

Un myélogramme riche pourra démontrer un envahissement médullaire par des cellules hématopoïétiques (blastes: leucémie aigüe, plasmocytes malins: myélome, cellules lymphoïdes: leucémie lymphoïde chronique, lymphome) ou par des cellules non hématopoïétiques (métastase: sein, rein, thyroïde, prostate...), un syndrome myéلودysplasique voire une infection.

Un myélogramme pauvre peut indiquer une aplasie médullaire ou une myélofibrose. L'interprétation est délicate et une dilution sanguine n'est jamais exclue: le myélogramme devra

être confirmé par une ponction-biopsie de moelle osseuse qui permettra d'affirmer la richesse exacte de la moelle.

### Conclusion

Une anémie doit être considérée comme un symptôme et non comme un diagnostic: le bilan étiologique est systématique si sa cause n'est pas déjà connue.

Sa tolérance est très variable selon les individus et sa gravité dépend non seulement de sa sévérité, mais aussi de sa vitesse d'installation et des comorbidités. ■

# Because fighting colorectal cancer is **a joint effort.**



Every year, the month of March is dedicated to colorectal awareness. Information, prevention and early detection are then more important than ever. Pierre Fabre Oncology is committed to Blue March by increasing awareness on colorectal cancer to the general public. In partnership with healthcare professionals, we also strive to create innovative supporting materials for both patients as well as the oncology support team.

With projects such as the first CRC patient empowerment app and a CRC picture care atlas, we contribute to the fight against colorectal cancer.

**We're in this together.**



Interested in the 1st **CRC patient empowerment app**? Scan the **QR code** to request **a demo**.



## Médicaments contre la COVID-19: bilan après deux ans de pandémie

Le 11 mars 2020, dans son allocution liminaire lors du point presse sur la COVID-19, le Directeur général de l'OMS déclarait que la COVID-19 pouvait être qualifiée de pandémie, sonnant l'alarme, haut et fort. Très vite, la recherche sur le virus et la mise en place d'essais cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité des interventions pour traiter la COVID-19 ont émergé à un rythme sans précédent dans le but de répondre à ce nouveau défi de santé publique.

Dès le mois de mai 2020, nous vous avons présenté un cahier spécial de dix pages consacré à la recherche clinique et aux conditions d'accès aux médicaments prometteurs dans la COVID-19 (voir *Semper* N°124). Par la suite, en février 2021, nous avons fait le point sur le développement des anticorps monoclonaux dans le traitement de la COVID-19 (voir *Semper* N°132).

Deux ans après, nous avons plusieurs armes thérapeutiques à notre disposition qui, couplées aux mesures sanitaires, ont permis de réduire les formes graves et la mortalité de la COVID-19. Outre la vaccination, qui est proposée en prévention, il existe aujourd'hui plusieurs types de traitements qui vont pouvoir être utilisés à chaque stade de la maladie.

### La mise à disposition et l'usage encadré des nouveaux traitements antiviraux

Le mois dernier, nous avons exposé les conditions d'accès à un nouveau traitement antiviral, le molnupiravir (Lagevrio®), pour le traitement de la COVID-19 chez des patients adultes qui ne nécessitent pas d'oxygène supplémentaire et qui sont à risque élevé de progression vers une forme sévère de COVID-19 (voir *Semper* N°143).

Ce médicament n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché, son utilisation est strictement encadrée par la Direction de la Santé et les délivrances effectuées dans les pharmacies hospitalières sont suivies de manière heb-

domadaire par la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM).

Depuis lors, un autre antiviral a obtenu une autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA. Il s'agit du Paxlovid®, une association de nirmatrelvir et de ritonavir.

Dans ses recommandations du 14 janvier 2022, le Conseil Scientifique du domaine de la Santé précise que le Paxlovid® est indiqué pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes qui n'ont pas besoin d'oxygène supplémentaire et qui présentent un risque accru d'évolution vers une COVID-19 sévère.

Le traitement est à réserver pour les patients à risque de développer une

COVID-19 sévère et n'est donc pas recommandé pour un traitement à grande échelle. Faisant suite à cette recommandation, la Commission des experts, qui statue sur les médicaments au Luxembourg en collaboration avec la DPM, a conclu que la mise à disposition du Paxlovid® devait également être encadrée par une délivrance via les pharmacies hospitalières.

Les modalités d'accès à ce traitement sont disponibles sur le site de la Direction de la Santé ([sante.public.lu/traitements-covid19](https://sante.public.lu/traitements-covid19)).

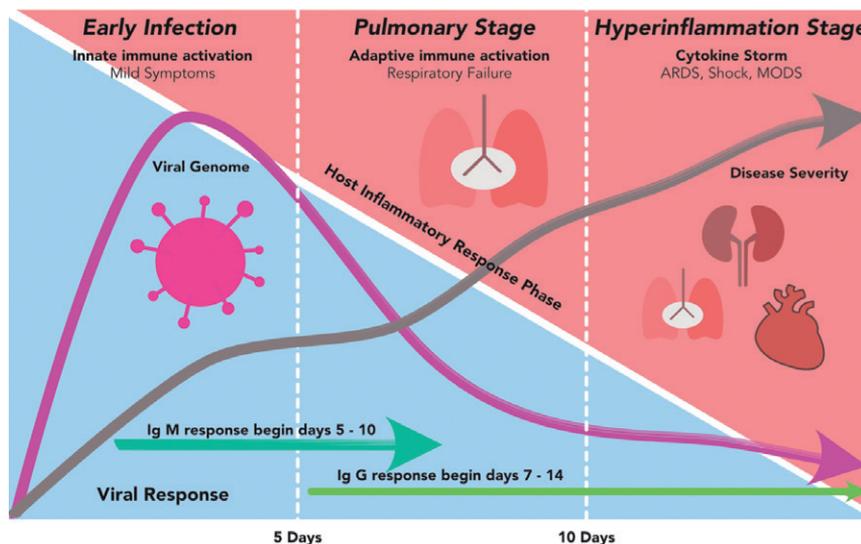
### Attention aux interactions médicamenteuses

En effet, le ritonavir est un médicament à l'origine d'interactions médicamenteuses nombreuses et dont les effets peuvent être importants. Lors de l'instauration du traitement une attention particulière doit être portée à ce risque.

Le respect des contre-indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ainsi que la prévention des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec des traitements concomitants sont essentiels.

Pour autant, le risque d'interactions médicamenteuses ne doit pas constituer un frein à l'utilisation du Paxlovid® chez le patient pouvant bénéficier de ce traitement antiviral.

A l'exception de quelques situations particulières ou la co-prescription est impossible, on peut soit: maintenir le traitement du patient, l'interrompre pendant la durée du traitement antiviral, ou adapter les posologies des médicaments co-prescrits. La plupart des traitements prescrits de manière chro-



Source: Hertanto DM, Wiratama BS, Sutanto H, Wungu CDK. Immunomodulation as a Potent COVID-19 Pharmacotherapy: Past, Present and Future. *J Inflamm Res.* 2021;14:3419-3428

nique chez le patient peuvent être, au besoin, suspendus sans risque pendant les cinq jours du traitement antiviral.

### Comment évaluer les interactions médicamenteuses des thérapies COVID-19

On peut vérifier l'impact en termes d'interactions via des outils en ligne, par exemple sur le site dédié de l'Université de Liverpool ([www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)).

Ce site permet d'introduire les noms des médicaments concomitants pour chacun des traitements COVID-19 listés et donne une indication quant au risque d'interaction sous la forme d'un code couleur (vert et jaune: pas d'interaction cliniquement significative, rouge: risque important; orange: balance bénéfice-risque à évaluer au cas par cas).

On peut également y retrouver un document contenant plus de détails

spécifiques sur le métabolisme, le potentiel d'interaction et les effets cardiaques des différents traitements COVID-19.

En ce qui concerne le Paxlovid®, le fabricant a également développé un site dédié au produit et permettant de vérifier les interactions avec d'autres médicaments ([www.covid19oralrx.com](http://www.covid19oralrx.com)).

En cas de préférence pour une référence francophone, on peut citer le site de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (<https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>) qui a élaboré des recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®).

### L'impact des stades de la maladie sur le choix du traitement

La panoplie des traitements testés cliniquement et approuvés est maintenant plus conséquente. Mais ils ont des spécificités qui nécessitent une administration en phase avec le déroulement de la maladie, autrement dit, il est essentiel de tenir compte du stade de la maladie, de l'état du patient et

«Il est essentiel de tenir compte du stade de la maladie, de l'état du patient et du variant viral concerné pour choisir le traitement le plus approprié.»

du variant viral concerné pour choisir le traitement le plus approprié.

La figure ci-contre illustre la subdivision de la COVID-19 en 3 stades: le stade d'infection précoce, le stade pulmonaire et le stade d'hyper inflammation.

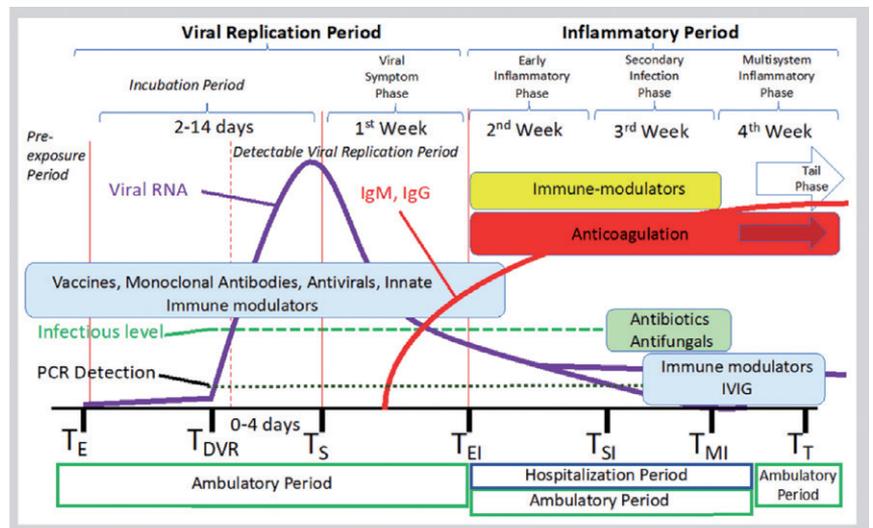
Au début de l'infection, la charge virale (ligne violette dans la zone bleue) commence à augmenter et à certains moments, elle commence à activer la réponse immunitaire de l'hôte (zone rouge).

Alors que la maladie progresse vers un état plus grave, les cytokines pro-inflammatoires s'accumulent et commencent à former des anticorps contre le virus.

Lorsque la maladie n'est pas traitée rapidement, la COVID-19 peut basculer vers le stade d'hyper inflammation, de défaillance multi-viscérale et de décès.

Par ailleurs, on peut également aborder les traitements sous l'angle de l'invasion du SRAS-CoV-2 et de la réponse du système immunitaire de l'hôte.

Actuellement, on pense que deux



Source: Griffin DO, Brennan-Rieder D, Ngo B, et al. The Importance of Understanding the Stages of COVID-19 in Treatment and Trials. AIDS Rev. 2021;23(1):40-47.

voies principales sont à l'origine de la pathogenèse de la COVID-19. Au stade précoce de l'infection, il est principalement question de l'identification, la fusion, l'entrée et la réplication du SRAS-CoV-2, également appelé cycle de réplication, qui est principalement modulé par les protéines virales.

Au stade avancé de la progression de l'infection, il est question d'une importante réponse inflammatoire/im-

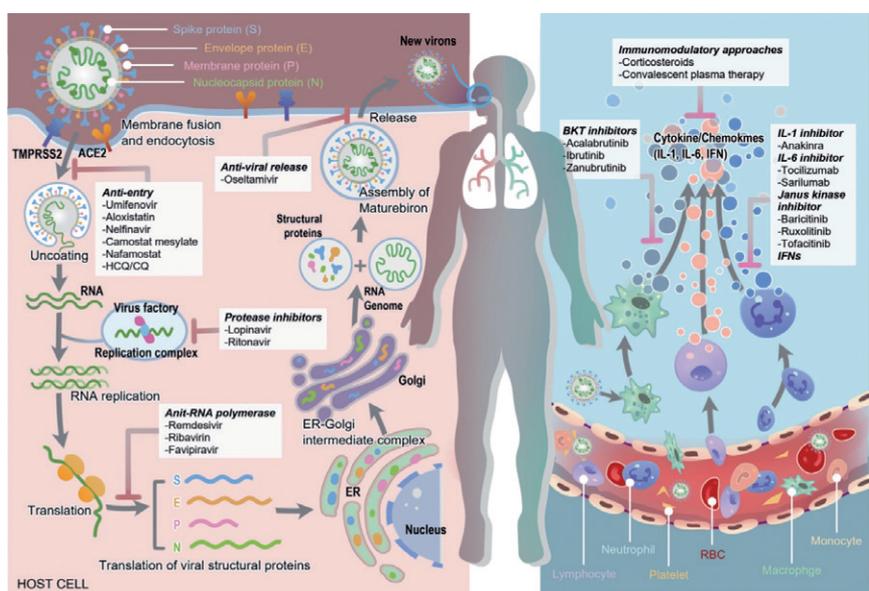
munitaire au SRAS-CoV-2 qui entraîne des lésions tissulaires. Ainsi, les protéines du virus et les facteurs de l'hôte sont essentiels à la pathogenèse de la COVID-19 et sont des cibles potentielles pour la thérapie antivirale.

Les médicaments et leurs cibles correspondantes sont indiqués dans cette autre illustration ci-contre.

Pour en revenir sur le positionnement clinique, cette autre illustration (ci-dessus) est intéressante de par la place des traitements en fonction des étapes pertinentes de la COVID-19, y compris trois périodes: pré-exposition, incubation et réplication virale détectable; et cinq phases: la phase de symptômes viraux, la phase inflammatoire précoce, la phase d'infection secondaire, la phase inflammatoire multi-systémique et la phase finale.

### Impact d'omicron sur l'efficacité des médicaments actuellement disponibles

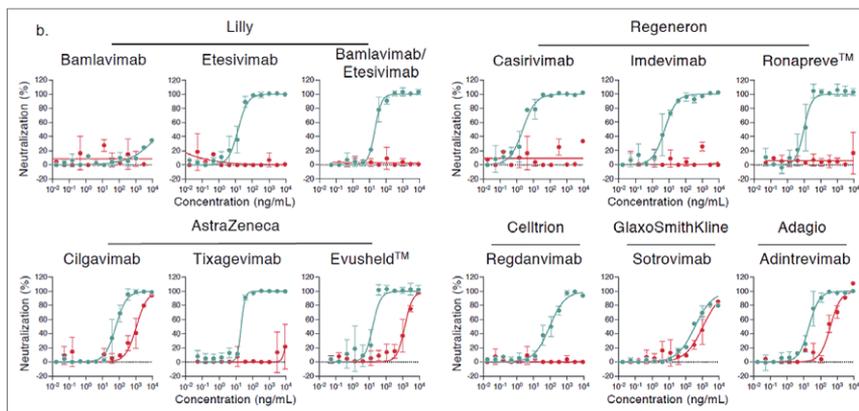
Les nouveaux traitements ont été développés et testés à un moment où le variant Omicron n'était pas encore présent. Des données actualisées ont remis en question leur efficacité vis-à-vis de ce variant. Les graphes ci-contre



Source: Zhou, YW., Xie, Y., Tang, LS. et al. Therapeutic targets and interventional strategies in COVID-19: mechanisms and clinical studies. Sig Transduct Target Ther 6, 317 (2021).

illustrent le fait que la sensibilité aux anticorps monoclonaux semble être plus faible pour Omicron que pour Delta, le sotrovimab étant probablement efficace.

Mis à part le sotrovimab, les antiviraux gardent une certaine activité, comme on peut le voir sur le graphique ci-dessous, présenté aux Etats-Unis par le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*).



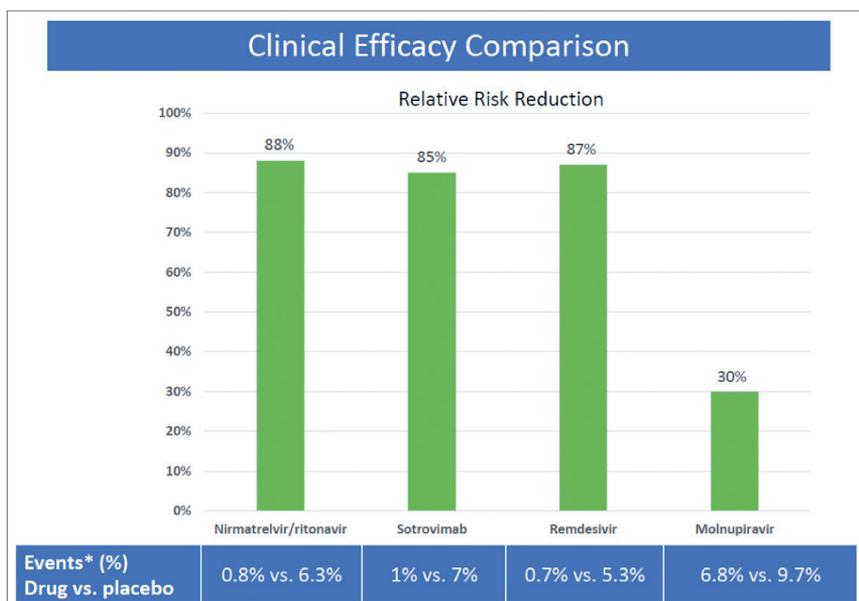
Source: Planas, D., Saunders, N., Maes, P. et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* 602, 671–675 (2022)

## Objectifs de la thérapie pour les patients ambulatoires atteints de COVID-19 non sévère

Nous devons être conscients que les recommandations vont encore bouger durant les semaines et les mois qui viennent. Avec l'apparition du variant Omicron, les anticorps monoclonaux resteront pour l'instant réservés aux groupes à très haut risque de forme grave de COVID-19. De plus, aucun de ces produits n'est destiné à être utilisé comme substitut de la vaccination contre le SRAS-CoV-2.

L'objectif de la thérapie pour les patients ambulatoires atteints de COVID-19 non sévère est d'empêcher la progression vers une maladie grave, réduisant ainsi la sollicitation des services d'urgence, les hospitalisations et les décès. Elle vise à réduire la durée de la maladie, réduire l'infectiosité et la transmission continue et à minimiser le potentiel de submerger le système de santé, tout en gardant une balance bénéfice-risque favorable au patient.

La *taskforce COVID Therapeutics* de la Belgique met à disposition sur le site du KCE (Centre Fédéral d'Expertise en Soins de Santé) des ressources intéressantes intitulées «Balises pour



Source CDC - Clinician Outreach and Communication Activity (COCA) Call. Jan. 12, 2022: *What Clinicians Need to Know About the New Oral Antiviral Medications for COVID-19*; [https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2022/callinfo\\_011222.asp](https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2022/callinfo_011222.asp)

le traitement médicamenteux du COVID-19» (<https://kce.fgov.be/fr/balises-pour-le-traitement-m%C3%A9dicamenteux-du-covid-19>). On y retrouve notamment un résumé intéressant pour le médecin généraliste intitulé «Balises pour le traitement précoce ambulatoire des patients atteints d'infection non sévère à SRAS-CoV-2» (<https://kce.fgov.be/sites/>

<default/files/atoms/files/BalisesCOVIDGP22022025-FR.pdf>).

Au Luxembourg, nous vous invitons à consulter le site du Conseil Scientifique du domaine de la Santé (<https://conseil-scientifique.public.lu/fr/Lignes-de-conduite.html>), le site de la Direction de la Santé (<https://sante.public.lu/traitements-covid19>) ainsi que le site Infovaxx (<https://covid19.public.lu/en/vaccination/infovaxx.html>) qui regroupe les sujets d'information diffusés notamment via les *Lunch Talks* (le présent article reprend les informations présentées par le Dr Chioti lors du *Lunch Talk* diffusé le 10 février 2022). ■

«L'objectif de la thérapie pour les patients ambulatoires atteints de COVID-19 non sévère est d'empêcher la progression vers une maladie grave, réduisant ainsi la sollicitation des services, les hospitalisations et les décès.»



taltz™  
(ixekizumab)



olumiant®  
(baricitinib) tablets



# Choisir le bon nom de domaine

*Un site web peut avoir été pensé dans les moindres détails en termes de design ou d'expérience utilisateur, il pâlera sévèrement s'il ne possède pas un nom de domaine efficace. Le risque est alors grand de voir échapper de potentiels clients ou patients.*

Alex Nicolas  
Expert en Sécurité Informatique  
Et Transformation des Entreprises 2.0

Le nom de domaine est l'équivalent numérique de l'adresse postale. Le nom de domaine est typiquement affiché dans la barre de recherche du navigateur lorsque les internautes naviguent sur un site web. Un nom de domaine clair, concis et ciblé aura l'avantage d'instiguer un sentiment de professionnalisme auprès de la cible, polissant finement l'image de l'entreprise et du cabinet à la source.

Avec environ deux milliards de sites web présents sur le *World Wide Web*, il existe une concurrence intense pour trouver le nom de domaine parfait. Il est alors légitime et sain de réfléchir posément au nom de domaine idéal. Dans cet article, je m'attelle à fournir une boîte à outils composée de conseils éprouvés aidant à déterminer le bon nom de domaine pour votre site web.

## La composition d'un nom de domaine

Lorsqu'il est fait référence aux noms de domaine dans le langage courant, il est entendu la partie située entre le fameux «<https://>» et l'extension (.com, .lu, .net, etc.). À titre d'exemple, le site web du *Collège médical de Luxembourg* peut être accédé à l'adresse <http://www.collegemedical.lu>, et le nom de domaine est donc considéré comme étant «*collegemedical*».

## Intérêt d'un nom de domaine

Les noms de domaine n'ont pas toujours existé, et ne sont apparus que tardivement par rapport à la naissance d'Internet. À ses débuts, Internet n'était pas pourvu de noms de domaine et les quelques utilisateurs désirant se rendre sur un site internet devaient encoder

les adresses IP des serveurs hébergeant les sites web spécifiques. Ils tapaient ainsi des chaînes de chiffres sans réelle signification pour beaucoup telles que 192.168.0.1.

*Kinsta.com* suggère, pour rester dans l'analogie de l'adresse, que, si le domaine est l'adresse postale d'un site web, l'adresse IP (le moyen de communication du système de réseau de domaine) correspond aux coordonnées GPS. Les deux méthodes permettent d'arriver à la même destination, mais l'une des méthodes est en revanche plus lisible et mémorable pour l'humain.

L'approche basée sur les «coordonnées GPS» a alors très vite montré ses limites à mesure qu'Internet s'est développé. Demander aux internautes de retenir une suite de chiffres n'est pas le plus adéquat. C'est alors que sont apparus les noms de domaine, composés d'un ou plusieurs mots, liés à des adresses IP déterminées, évitant la lourde tâche de retenir ce qui se cache derrière une suite de chiffres.

Il s'avère donc nécessaire dans tout projet de site web de choisir un nom de domaine. A fortiori, il faut un nom de domaine efficace, qui sert son propriétaire

en remplissant certains critères. Nous avons donc réuni quelques stratégies qui pourraient aider à choisir un nom de domaine pertinent pour votre activité.

### #1: Choisir une combinaison aisée à retenir

On ne le dira jamais assez: la simplicité est également mère de sûreté. Les noms de domaine ont initialement été inventés afin de simplifier la vie des internautes, leur évitant de mettre à rude épreuve les limites de la mémoire humaine. L'esprit et l'essence même des noms de domaine sont donc à prendre en compte au moment de choisir son nom de domaine.

Une personne normalement constituée possède une limite de quantité d'informations qu'elle est capable de retenir dans un laps de temps déterminé. Cette limite, semblable à un tampon de mémoire disponible, n'est pas identique pour tout le monde et peut différer dans bien des manières. La façon dont les éléments sont retenus dépend notamment des éléments eux-mêmes, mais également des associations que les individus font avec d'autres éléments qu'ils connaissent.

Ainsi, le nom de domaine *www.patientmedecin.lu* sera potentiellement plus aisé à retenir que le nom de domaine *www.doctolio.lu* pour beaucoup d'individus. Une partie de l'explication vient de la composition de ces noms de domaine. Si le nom de domaine *www.patientmedecin.lu* est composé de deux entités «patient» et «médecin» qui parlent à la plupart des

gens, le nom de domaine *www.doctolio.lu* est en revanche composé de nombreux éléments suivant le «doc».

Il apparaît que la concision n'est pas toujours le choix adéquat. Si la concision est évidemment recommandée, la reconnaissance ou l'évocation de mots communs est d'autant plus importante. Une adresse est ainsi plus facile à retenir si elle est composée de mots évocateurs, pour autant que la suite est sensée et demeure limitée en termes de mots.

La loi de Miller fait à ce sujet office de référence dans la littérature. Plusieurs études ont montré que la limite de mémoire court-terme est de sept éléments en règle générale. Il est donc nécessaire et recommandé de ne pas abuser de la capacité de mémorisation des internautes en se limitant – et même davantage – dans la composition du nom de domaine.

### #2: Penser aux utilisateurs mobiles

On ne le dira jamais assez: une grande partie du trafic sur Internet passe désormais du bout des doigts au travers de smartphones et de tablettes. Un nom de domaine doit dès lors faciliter l'utilisation par ces internautes «mobiles» et ne pas souffrir de classiques revers tels que l'autocorrection ou la largeur d'affichage.

Ainsi, si *bing.com* est facile à écrire, *drrericmertens.lu* s'avère déjà plus ardu. Bien que mémorable, le nom de domaine souffre de sa complexité.

La faute de frappe dans un nom propre est fréquente, et il sera parfois nécessaire aux utilisateurs d'épeler le mot pour ne pas arriver sur une page blanche suite à une simple erreur. Une alternative à *drrericmertens.lu* pourrait être *dr-eric-mertens.lu*, séparant les termes et apportant de la lisibilité.

### #3: Utiliser des mots-clés (si pertinent)

Le référencement des sites web sur les moteurs de recherche est un vaste domaine — bien trop vaste pour être traité dans ce point. Il est cependant à noter que les mots-clés sont d'importance pour le référencement. 63% des sites web les plus performants incluent en réalité des mots-clés dans leur nom de domaine.

L'inclusion de mots-clés n'est néanmoins plus aussi pivotale que par le passé. Ainsi, il faut voir celle-ci comme la mayonnaise avec les frites: c'est bien, ça donne du goût, mais attention à l'excès. L'inclusion de mots-clés dans le nom de domaine suit la même logique: elle peut aider, mais n'est pas fondamentale et peut être substituée par d'autres éléments.

### #4: Inclure la marque (si pertinent)

Certaines activités sont intrinsèquement liées à l'image d'une marque. 77% des clients révèlent acheter un produit en fonction de la marque et les choix posés par ces mêmes clients sont dans 90% des décisions influencés par les associations positives aux marques.

## Et si vous vous l'offriez enfin, votre nouveau site WEB ?

DSB Communication vous propose une offre sur mesure pour accompagner votre présence sur internet.

Notre équipe **WEB DEVELOPMENT** est à votre disposition pour discuter de vos attentes et de vos besoins.

**Brand Manager - Traffic Manager - Motion Designer  
UI Designer - Front-end Developer - UX Developer**

...offre exclusive sur abonnement - sans mauvaises surprises - sans surcoûts cachés...  
...pour votre cabinet individuel ou de groupe - votre pharmacie - votre association...

Contactez-nous: [webdev@dsb.lu](mailto:webdev@dsb.lu)



Dès lors, si l'entreprise ou le produit commercialisé sont liés à une marque qui parle auprès du consommateur, il est important que celle-ci soit incluse dans le nom de domaine.

## #5: Choisir une extension adéquate

Dans l'adresse URL <https://www.google.com>, le `.com` correspond au domaine de premier niveau, également appelé «extension». Celui-ci possède un intérêt stratégique fondamental pour la mémorisation et pour le référencement.

Il existe une multitude d'extensions disponibles sur le marché. Chaque année voit apparaître de nouvelles extensions correspondant à de nouveaux usages et de nouveaux domaines d'activités. Ainsi, si le `.com` est toujours le tenant du titre de l'extension la plus utilisée, les tendances semblent montrer une nette diversification avec une spécialisation de certaines extensions. Les dernières années ont vu par exemple l'apparition des suffixes `.io`, `.xyz`, `.tech` et bien d'autres, reflétant de nouveaux usages.

Ainsi, si `.io` est théoriquement un domaine national de premier niveau réservé au Territoire britannique de l'Océan Indien, il est en revanche utili-

sé en pratique par de nombreuses startups informatiques à travers le monde. Ces startups l'utilisent souvent pour refléter leur appartenance à un domaine, étant donné que IO est l'abréviation en informatique de *input/output*.

Le choix final d'une extension plutôt qu'une autre dépendra de sa conformité par rapport à l'objectif poursuivi ainsi que du public cible. Ainsi, si vous exercez principalement vos activités à Luxembourg, il est fort à parier qu'une extension `.lu` serait pertinente, tout en soulignant l'aspect national de votre société. A contrario, si vous vous tournez vers l'international, un `.com` pourrait par exemple faire l'affaire.

## # 6: Veiller à la légalité

Enregistrer un nom de domaine peut être très aisé. Cela dit, il faut veiller à ne pas enfreindre la loi. Bien que cela ne soit pas agréable, il n'est pas rare d'être contacté par des cabinets ou entreprises spécialisés dans la propriété des noms de domaine, demandant la cessation de l'utilisation d'un nom de domaine. Il est alors essentiel de s'assurer avant d'agir que le nom de domaine visé n'est pas une marque déposée afin d'éviter tout litige malvenu dans le territoire visé.

De même, même si le nom de domaine n'est lié à aucune marque déposée, il est important de vérifier que celui-ci ne crée de confusion auprès des consommateurs en étant trop proche d'une autre marque existante. Cela pourrait vous nuire, en créant de la confusion et diluant votre trafic, tout en pouvant faire l'objet de poursuites.

## En quelques mots...

Votre nom de domaine est l'équivalent d'une adresse postale. Choisir un nom de domaine pertinent et efficace est primordial pour votre activité spécifiquement. Une marque de luxe ne choisirait vraisemblablement pas d'établir ses bureaux à Bezons dans le Val d'Oise (France), mais préférerait des bureaux directement sur les Champs-Élysées. A contrario, la boulangerie de Bezons dans le Val d'Oise sera tout à fait ravie d'y avoir son adresse, étant donné le public visé, et ne voudra potentiellement aucunement déménager aux Champs-Élysée.

Y a-t-il une adresse meilleure qu'une autre? Pas nécessairement: ce qui compte est de parler honnêtement à son audience, de façon claire et idéalement concise. Faites vibrer la corde sensible de vos utilisateurs. ■

---

## Une connaissance approfondie du marché luxembourgeois

*DSB Communication, éditeur de Semper Luxembourg, possède l'expertise et l'expérience nécessaires pour gérer efficacement votre stratégie numérique. Forte de sa mixité interne de profils, DSB Communication répond adéquatement aux besoins de communication des professionnels de la santé en utilisant des outils adaptés aux dispositions légales existantes.*

DSB Communication s'efforce à calibrer la communication de chaque acteur en utilisant des technologies de pointe en conformité avec les réglementations en vigueur. Les technologies proposées peuvent s'adapter aux spécificités d'une majeure partie

d'acteurs. DSB Communication sait s'adapter à vos contraintes en vous proposant un service sur-mesure pouvant notamment collaborer avec vos services juridiques afin d'offrir des services conformes respectant les standards web et les impératifs de votre

emploi du temps et de votre secteur. DSB Communication prend en main votre communication «de bout en bout», allant de la recherche, conception et maintenance d'outils simples à la conception complète et personnalisée de services. Chaque service proposé offre la tranquillité d'esprit nécessaire et évite les imprévus financiers et techniques

## Soucieux de prendre en main votre communication?

*DSB Communication vous propose un premier audit de votre présence numérique.*

Contactez-nous pour discuter de vos besoins: [webdev@dsb.lu](mailto:webdev@dsb.lu)

FOR YOUR PATIENTS' WITH HIGHLY-ACTIVE RELAPSING MS

# MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

- Disease control<sup>1</sup> beyond the dosing period<sup>1,3</sup>
- Immune system recovery<sup>†</sup> after dosing period<sup>1,2</sup>
- Lowest<sup>8</sup> monitoring burden of all currently approved high-efficacy DMDs over a 4 year horizon<sup>3,9</sup>

**MAVENCLAD<sup>®</sup>**  
cladribine tablets

Strong. Sustained. Simple.<sup>†</sup>

\*MAVENCLAD<sup>®</sup> est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) tel que défini par des caractéristiques cliniques ou d'imagerie.<sup>3</sup> Le contrôle de la maladie fait référence à 75,6 % des patients qui sont restés sans rechute sans autre traitement au cours des années 3 et 4.<sup>2</sup> † Il est prévu que la plupart des patients retrouvent un nombre de lymphocytes normal ou une lymphopénie de grade 1 dans les 9 mois.<sup>3</sup> Selon les informations accessibles au public au moment de la création - novembre 2020. <sup>1</sup> Maximum de 20 jours de traitement oral au cours des 2 premières années, sans autre traitement nécessaire au cours des 2 années suivantes. Pour des informations importantes sur la sécurité, se référer au Résumé abrégé des caractéristiques du produit.<sup>3</sup>  
1. Comi G et al. *Multi Scler Relat Disord.* 2019;29:168-174. 2. Giovannoni G et al. *Multi Scler.* 2018;24(12):1594-1604. 3. MAVENCLAD EU SmPC, 2020. 4. Lemtrada<sup>®</sup> EU SmPC, January 2020. 5. Tecfidera<sup>®</sup> EU SmPC, January 2020. 6. Gileno<sup>®</sup> EU SmPC, December 2019. 7. Tysabri<sup>®</sup> EU SmPC, April 2020. 8. Ocrevus<sup>®</sup> EU SmPC, April 2020. 9. Aubagio<sup>®</sup> EU SmPC, February 2020.

E.R./V.U.: Merck nv/sa - Busselsteeweg 288, 3090 Overijse BE-MAV-00101 - January 2022

**RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** MAVENCLAD 10 mg comprimés, 1 comprimé MAVENCLAD 10 mg comprimés, 4 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 5 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 6 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 7 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 8 comprimés  
**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 10 mg de cladribine. Excipients à effet notable : Chaque comprimé contient 64 mg de sorbitol.  
**FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. Comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 8,5 mm de diamètre, portant la lettre « C » gravée sur une face et le nombre « 10 » sur l'autre face.  
**INDICATIONS thérapeutiques** MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).  
**Posologie et mode d'administration** Le traitement par MAVENCLAD doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP. Posologie La dose cumulée recommandée de MAVENCLAD est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est composé de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Si nécessaire pour des raisons médicales (par exemple, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise), le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum. Chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours au cours desquels le patient reçoit 10 mg ou 20 mg (un ou deux comprimés[s]) en une prise quotidienne unique, selon son poids corporel. Pour des précisions supplémentaires, voir les tableaux 1 et 2 ci-dessous. Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours des années 3 et 4. La réinstaurer du traitement après l'année 4 n'a pas été étudiée. **Conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement** Le nombre de lymphocytes doit être : - normal avant l'instauration du traitement par MAVENCLAD lors de l'année 1 ; - d'au moins 800 cellules/mm<sup>3</sup> avant le second cycle de traitement de l'année 2. Si nécessaire, le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si le retour à la normale nécessite plus de 6 mois, le patient ne devra plus recevoir MAVENCLAD.  
**Répartition de la dose** La répartition de la dose totale sur les 2 années de traitement est présentée dans le tableau 1. Pour certaines tranches de poids, le nombre de comprimés pourra être différent d'une semaine de traitement à la suivante. L'utilisation de cladribine par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg n'a pas été étudiée. **Tableau 1 Dose de MAVENCLAD par semaine de traitement selon le poids du patient au cours de chaque année de traitement**

Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

En cas d'oubli, la dose doit être prise dès que l'oubli est constaté, le jour même, suivant le calendrier de traitement. Si la dose oubliée n'a pu être prise le jour de l'oubli, elle sera à prendre le jour suivant la fin de traitement prévue initialement (traitement prolongé d'un jour). Si deux doses consécutives sont oubliées, la même règle s'applique et le traitement devra être prolongé de deux jours.  
**Utilisation concomitante d'autres médicaments par voie orale** Il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de MAVENCLAD pendant les quelques jours de traitement. **Populations particulières** **Insuffisance rénale**: Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min), aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire. La sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été établies. Par conséquent, MAVENCLAD est contre-indiqué chez ces patients. **Insuffisance hépatique**: Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Bien que le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine soit considéré comme négligeable, en l'absence de données, l'utilisation de MAVENCLAD n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 6). **Patients âgés**: Les études cliniques sur cladribine par voie orale dans la SEP n'ont pas inclus de patients âgés de plus de 65 ans ; par conséquent, on ne sait pas si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. En cas d'utilisation de MAVENCLAD chez des patients âgés, il est recommandé de procéder avec prudence, compte tenu de la fréquence potentiellement plus élevée des altérations de la fonction hépatique ou rénale, des comorbidités et de la prise d'autres médicaments. **Population pédiatrique**: La sécurité et l'efficacité de MAVENCLAD chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** MAVENCLAD doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être ingérés avec de l'eau et être avalés sans être mâchés. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés n'étant pas pelliculés, ils doivent être avalés immédiatement dès qu'ils sont retirés de la plaquette thermoformée et ne doivent pas être laissés posés sur une surface, ni manipulés plus longuement que le temps nécessaire à la prise. Si un comprimé est posé sur une surface ou si un comprimé cassé ou fragmenté est sorti de la plaquette, la surface concernée en contact doit être soigneusement lavée. Le patient doit avoir les mains sèches lors de la manipulation des comprimés et les lavez soigneusement après la prise.

**Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Infection chronique active (tuberculose ou hépatite). Instauration du traitement par cladribine chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélodépresseur. Affection maligne évolutive. Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min). Grossesse et allaitement. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus pertinents d'un point de vue clinique qui ont été signalés chez les patients atteints de SEP ayant reçu cladribine à la dose cumulée recommandée de 3,5 mg/kg sur 2 ans ou cours des études cliniques ont été la lymphopénie et le zona. L'incidence du zona a été plus élevée pendant la période où les patients présentaient une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 à 200 cellules/mm<sup>3</sup> ou < 200 cellules/mm<sup>3</sup>) que pendant les périodes où les patients ne présentaient pas de lymphopénie de grade 3 ou 4. **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables mentionnés dans le liste ci-dessous sont issus des données groupées des études cliniques sur la SEP au cours desquelles cladribine orale a été utilisée en monothérapie à une dose cumulée de 3,5 mg/kg. Les données de sécurité issues de ces études portent sur un total de 923 patients. Les effets indésirables identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation sont signalés par un astérisque (\*). Les catégories de fréquence utilisées (ci-après répondant aux définitions suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100, < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), Rare (≥ 1/10000, < 1/1000), Très

Conditionnement	Prix hospitalier (EUR)
MAVENCLAD 10mg 1 comprimé	€ 2.126,-
MAVENCLAD 10mg 4 comprimés	€ 8.504,-
MAVENCLAD 10mg 6 comprimés	€ 12.756,-

rare (< 1/10 000). Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) **Infections et infestations** : Fréquent : Herpès buccal, zona touchant un dermatome. Très rare : Tuberculose. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Très fréquent : Lymphopénie. Fréquent : Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles. **Affections du système immunitaire** : Fréquent : Réactions d'hypersensibilité\*, telles que prurit, urticaire, éruption cutanée et de rares cas d'angio-œdème. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Eruption cutanée, alopecie. **Description de certains effets indésirables particuliers** **Lymphopénie** : Au cours des études cliniques, 20 % à 25 % des patients traités par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine sur 2 ans en monothérapie ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de grade 3 lors de l'année 1 et de l'année 2 ; 0 % et 0,4 % de patients présentant une lymphopénie de grade 4 lors de l'année 1 et de l'année 2). Chez la plupart des patients, un retour à un nombre de lymphocytes normal ou à une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois. Afin de réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladribine et les conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement par cladribine doivent être scrupuleusement respectées. **Affections malignes** Au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patient-années [0,29 événement pour 100 patient-années]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patient-années [0,15 événement pour 100 patient-années]). **Hypersensibilité** Au cours des études cliniques menées chez des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, des réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par la cladribine (11,8 %) que chez les patients ayant reçu le placebo (8,4 %). Des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées chez 0,3 % des patients traités par la cladribine et chez 0,3 % des patients ayant reçu le placebo. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: [www.notificationefsideindis.be](http://www.notificationefsideindis.be) e-mail: [gd@afmps.be](mailto:gd@afmps.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 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tel: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: [crpv@chu-nancy.fr](mailto:crpv@chu-nancy.fr) ou **Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments** 20, rue de Birlbourg L-1273 Luxembourg-Harim Tel: (+352) 2478 5592 e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteurs/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU / 1 / 17 / 1212 / 001 (1 comprimé), EU / 1 / 17 / 1212 / 002 (4 comprimés), EU / 1 / 17 / 1212 / 003 (5 comprimés), EU / 1 / 17 / 1212 / 004 (6 comprimés), EU / 1 / 17 / 1212 / 005 (7 comprimés), EU / 1 / 17 / 1212 / 006 (8 comprimés) **REPRESENTANT LOCAL**: Merck n.v./s.a., Busselsteeweg 288, 3090 Overijse, Belgique **MODE DE DELIVRANCE** Médicament sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 12/2021

Plus d'informations sur MAVENCLAD<sup>®</sup> sur [www.mavenclad.be](http://www.mavenclad.be)

Tranche de poids	Dose en mg (nombre de comprimés de 10 mg) par semaine de traitement	
kg	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2
40 à < 50	40 mg (4 comprimés)	40 mg (4 comprimés)
50 à < 60	50 mg (5 comprimés)	50 mg (5 comprimés)
60 à < 70	60 mg (6 comprimés)	60 mg (6 comprimés)
70 à < 80	70 mg (7 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
80 à < 90	80 mg (8 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
90 à < 100	90 mg (9 comprimés)	80 mg (8 comprimés)
100 à < 110	100 mg (10 comprimés)	90 mg (9 comprimés)
110 et plus	100 mg (10 comprimés)	100 mg (10 comprimés)

Le tableau 2 montre la répartition du nombre total de comprimés par semaine de traitement au cours des différentes semaines. Il est recommandé que les doses quotidiennes de cladribine, au cours de chaque semaine de traitement, soient prises à 24 heures d'intervalle, à peu près à la même heure chaque jour. Lorsque la dose quotidienne comprend deux comprimés, les deux comprimés doivent être pris simultanément. **Tableau 2 Répartition des comprimés de 10 mg de MAVENCLAD sur les jours de la semaine**

Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
4	1	1	1	1	0

## Regard de Belgique:

# le Covid Safe Ticket face à la Cour constitutionnelle



*Alors que la pandémie de Coronavirus semble refluer et laisse espérer une sortie de crise sanitaire, les débats juridiques entourant sa gestion sont loin d'être terminés. En Belgique, la Cour constitutionnelle a eu l'occasion de se prononcer en ce début d'année sur le Covid Safe Ticket, équivalent belge du Covid Check luxembourgeois. L'occasion d'examiner les arguments en présence et les parallèles qui peuvent être établis entre deux pays voisins.*

*Romain Mertens  
Chercheur en droits fondamentaux (UNamur)*

Pass sanitaire en France, *Covid Safe Ticket* en Belgique, ou encore *Covid Check* à Luxembourg... La plupart des pays européens ont tenté de stimuler la vaccination contre le Coronavirus et d'éviter de nouveaux confinements grâce à ce système.

En bref, il s'agit de conditionner l'accès à une série de lieux à la présentation d'un certificat prouvant que son titulaire est vacciné, rétabli ou a effectué un test PCR récent dont le résultat est négatif.

En Belgique, le *Covid Safe Ticket* est d'abord entré en vigueur à la mi-août pour les événements de masse. Il a ensuite été étendu à la fin octobre à une série de lieux tels que les restaurants et les bars.

### Recours en annulation

Face à cette situation, plusieurs citoyens belges ont déposé un recours en annulation devant la Cour constitutionnelle belge. Composée d'anciens

parlementaires et d'éminents juristes, la Cour est compétente pour contrôler les textes de valeur législative par rapport aux garanties offertes par la Constitution belge, singulièrement les droits fondamentaux. En Belgique, ce contrôle s'applique donc aux lois votées par le Parlement fédéral, mais également aux décrets et aux ordonnances votés par les nombreuses entités fédérées qui composent le plat pays.

Les citoyens à l'origine du recours souhaitent que la Cour annule les normes législatives à l'origine du *Covid Safe Ticket*, car ils estiment que celui-ci ne respecte pas diverses droits fondamentaux, telles que la protection des

«Il est très probable que la décision finale de la Cour ne sera pas connue avant, au mieux, fin 2022, probablement début 2023.»



données personnelles, les principes d'égalité et de non-discrimination ou encore le droit à l'épanouissement dans la vie privée. Des textes législatifs émanant de pas moins de sept assemblées différentes sont attaqués.

Outre l'annulation, les requérants souhaitent également obtenir la suspension de ces normes législatives. En effet, il faut en règle générale plus d'un an pour que la Cour rende un arrêt d'annulation, tandis qu'une suspension peut être obtenue plus rapidement. Pour qu'une suspension puisse être prononcée, deux conditions doivent être prouvées: un moyen sérieux doit être invoqué et la règle litigieuse risque de causer un préjudice grave et difficilement réparable.

Toutefois, par deux arrêts du 20 janvier et du 3 février 2022, la Cour constitutionnelle a rejeté les demandes de suspension. La Cour constitutionnelle a choisi de se pencher d'abord sur l'existence d'un préjudice grave et difficilement réparable. Dans les deux arrêts,

«La Cour estime que «les déplacements quotidiens des citoyens n'impliquent pas nécessairement qu'ils doivent s'accompagner de la fréquentation d'un café ou d'un restaurant, à tout le moins pas dans le cadre de leur vie professionnelle.»

elle estime que cette condition n'est pas remplie. Dès lors, il n'est pas nécessaire d'examiner l'autre condition, puisqu'il suffit qu'une des deux fasse défaut pour que le recours en suspension soit rejeté.

### **Le CST ne cause pas de préjudice grave**

Concernant l'obligation pour les non-vaccinés de recourir à des tests PCR fréquents afin de continuer à mener une vie normale, la Cour juge que «même si le fait de subir les tests précités peut être perçu comme désagréable par certaines personnes, ils ne sont pas à ce point invasifs qu'ils causeraient un préjudice physique grave».

Quant à leur coût financier important pour les non-vaccinés, la Cour rappelle que «le simple risque de subir une perte financière ne constitue pas, en principe, un risque de préjudice grave difficilement réparable». En effet, un préjudice financier peut toujours faire l'objet d'une indemnisation et est donc réparable.

En ce qui concerne les restaurants et les cafés, la Cour estime que «les déplacements quotidiens des citoyens n'impliquent pas nécessairement qu'ils doivent s'accompagner de la fréquentation d'un café ou d'un restaurant, à tout le moins pas dans le cadre de leur vie professionnelle». Être privé de restaurant n'est donc pas un préjudice grave ou difficilement réparable. Si l'on peut suivre la Cour sur ce point, le propos laisse penser que les événements de la vie

privée ont moins d'importance que la vie professionnelle.

Dès lors, la Cour estime que la condition d'un risque de préjudice grave et difficilement réparable n'est pas remplie. Elle rejette donc la demande de suspension, sans avoir à se prononcer le fond des arguments invoqués par les requérants. La messe est-elle dite pour autant ? On ne peut l'affirmer. En effet, la Cour ne s'étant pas penchée sur les arguments des requérants, il est difficile de présager de son jugement ultérieur en annulation. Plusieurs éléments plaident toutefois en faveur de la constitutionnalité du *Covid Safe Ticket*.

### **La bénédiction préalable du Conseil d'État**

Le principal argument en faveur du *Covid Safe Ticket* est que les différents textes ont fait l'objet d'une consultation préalable de la section de législation du Conseil d'État.

Celle-ci rappelle que l'État a certes le devoir d'adopter des mesures pour protéger le droit à la santé des citoyens, mais, ce faisant, il doit respecter les autres droits fondamentaux. Selon le Conseil d'État, le *Covid Safe Ticket* respecte les exigences de légalité, légitimité et proportionnalité qui sont nécessaires pour toute limitation des droits fondamentaux.

Concernant la légitimité du *Covid Safe Ticket*, le Conseil d'État souligne néanmoins qu'il doit toujours avoir pour but de protéger la santé publique. D'après l'exposé des motifs

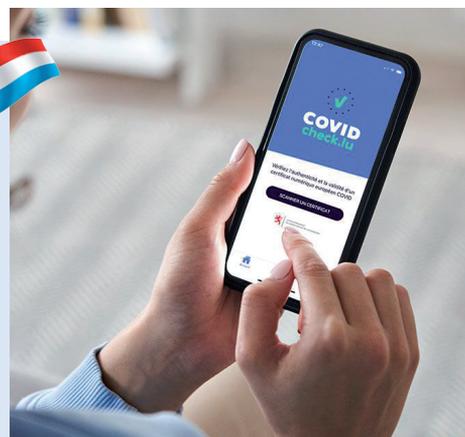
## Quid du Covid Check luxembourgeois ?



Au Grand-Duché de Luxembourg, il existe également une Cour constitutionnelle, chargée du contrôle de la constitutionnalité des lois. Toutefois, son rôle est plus restreint que celui de la Cour constitutionnelle belge. En témoigne le nombre d'arrêts prononcés par la Cour depuis sa mise en place par la loi du 27 juillet 1997: cent-soixante-neuf arrêts au total ont été prononcés par la Cour luxembourgeoise, alors que sa cousine belge en a prononcé cent-nonante-trois... sur la seule année 2021 ! À ce stade, elle n'a pas eu à se prononcer sur le *Covid Check*.

À l'instar de son homologue belge, le Conseil d'État luxembourgeois a rendu un avis en juin dernier, lequel concernait notamment l'instauration du *Covid Check*. À l'époque, l'application de celui-ci était laissée à l'appréciation des établissements et des organisateurs d'événements, mais elle diminuait alors les restrictions applicables. En octobre, le Conseil d'État s'est à nouveau prononcé sur la question lorsque le *Covid Check* est devenu obligatoire dans la restauration. Dans ces deux avis, le Conseil d'État n'a formulé aucune objection relative au respect des droits fondamentaux.

Cependant, tel n'est pas le cas de la Commission consultative des droits de l'homme, qui a estimé que «la reconnaissance des certificats pour justifier la levée des restrictions pour certaines personnes est susceptible de renforcer davantage certaines inégalités», notamment à cause du coût potentiel des tests. Elle a par ailleurs déploré que l'exposé des motifs de la loi n'ait pas pris explicitement en compte la question des droits fondamentaux. De plus, la Commission a noté que la base scientifique du *Covid Check* était incertaine. En effet, à l'époque de son instauration, les données relatives à l'efficacité des vaccins en matière de transmission n'étaient pas disponibles. Lors des modifications d'octobre, c'est la Commission nationale pour la protection des données qui a émis plusieurs critiques à l'encontre du *Covid Check*.



de la loi, tel est le cas en réduisant le risque de transmission du virus entre personnes vaccinées et non vaccinées. À cet égard, l'on peut se demander si l'efficacité relative du vaccin dans la diminution des transmissions n'est pas susceptible de modifier cette appréciation.

Quant à la proportionnalité, le Conseil d'État note que le système mis en place limite les lieux où le *Covid Safe Ticket* peut être exigé, en visant des endroits qualifiés de «non-essentiels» et où le risque de transmission est élevé.

Dès lors, pour la section de législation du Conseil d'État, l'équilibre opéré par le législateur belge entre la protection

de la santé, d'une part, et les autres droits fondamentaux, d'autre part, est conforme à la Constitution belge.

Cela étant, l'avis du Conseil d'État ne lie pas la Cour constitutionnelle. Cependant, même si la Cour devait conclure, au stade de l'annulation, que le *Covid Safe Ticket* viole les droits fondamentaux garantis par la Constitution belge, l'impact serait tardif. Les recours ayant été déposés fin octobre 2021, il est très probable que la décision finale de la Cour ne sera pas connue avant, au mieux, fin 2022, probablement début 2023. D'ici là, on peut espérer que la pandémie de Coronavirus ne justifie plus l'existence de mesures telles que le *Covid Safe Ticket*.

### Effet rétroactif

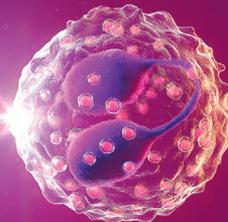
Par ailleurs, l'annulation a, en principe, un effet rétroactif. Elle implique donc la remise en état des choses comme si la règle juridique inconstitutionnelle n'avait jamais existé. Toutefois, compte tenu des difficultés que cela pourrait entraîner, la Cour pourrait choisir de maintenir les effets du *Covid Safe Ticket* jusqu'à une certaine date. En effet, une annulation pure et simple donnerait probablement lieu à des demandes d'indemnisation nombreuses de citoyens s'estimant lésés par le *Covid Safe Ticket*, ce qui pourrait être ingérable pour les pouvoirs publics.

La Cour pourrait donc opter pour l'annulation, tout en maintenant les effets passés. Dans cette hypothèse, son arrêt n'aurait alors d'impact que pour baliser les restrictions dans le cadre d'une future pandémie. Ce qui, après tout, est loin d'être improbable... ■

«Une annulation pure et simple donnerait probablement lieu à des demandes d'indemnisation nombreuses de citoyens s'estimant lésés par le *Covid Safe Ticket*, ce qui pourrait être ingérable pour les pouvoirs publics.»

FASENRA<sup>®</sup> IS INDICATED AS AN ADD-ON MAINTENANCE TREATMENT IN ADULT PATIENTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA INADEQUATELY CONTROLLED DESPITE HIGH-DOSE INHALED CORTICOSTEROIDS PLUS LONG-ACTING B-AGONISTS<sup>1</sup>

# FASENRA<sup>®</sup> AIMS FOR ZERO



Depletion near to **ZERO** blood eosinophils at Day 1 (median)<sup>2</sup>

Up to **87%** of patients with **ZERO** exacerbation in year 5 of treatment<sup>3\*\*\*</sup>

Up to **63%** of patients reduced OCS usage to **ZERO**<sup>4</sup>



▼ 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: Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie, Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab\* dans 1 mL. Stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab\* dans 1 mL. \*Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "liste des excipients" du RCP. 3.

FORME PHARMACEUTIQUE: Solution injectable en seringue préremplie (injection). Solution injectable en stylo prérempli (injection) (Fasenra Pen). Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches. 4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1. Indications thérapeutiques: Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). 4.2. Posologie et mode d'administration: Le traitement par Fasenra doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Si le médecin prescripteur le juge adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer Fasenra eux-mêmes après qu'ils aient reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection sous-cutanée et les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP) qui doit les alerter sur la nécessité d'un suivi médical. L'auto-administration ne doit être envisagée que chez les patients qui ont déjà expérimenté le traitement par Fasenra. Posologie: La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose pour compenser l'oubli. Fasenra est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins. Sujets âgés: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Insuffisance rénale et hépatique: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP 5.2). Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans sont décrites dans les rubriques "Effets indésirables", "Propriétés pharmacodynamiques" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Mode d'administration: Fasenra est administré par injection sous-cutanée. L'injection sera réalisée dans la cuisse ou dans l'abdomen. Si c'est le professionnel de la santé ou le soignant qui réalise l'injection, l'injection pourra également être faite dans la partie supérieure du bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie. Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie/du stylo prérempli (Fasenra Pen) sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ». 4.3. Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "liste des excipients" du RCP. 4.4. Effets indésirables: Résumé du profil de tolérance: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Des réactions anaphylactiques ont été rapportées. Tableau des effets indésirables: Un total de 2 514 patients, dont 1 663 présentant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé, a reçu le benralizumab au cours d'études cliniques d'une durée de 48 à 56 semaines. La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100); rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Tableau des effets indésirables\* La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants: « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ». \*\*Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants: « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Éruption cutanée ». Voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. Description d'un effet indésirable particulier: Réactions au site d'injection. Dans les études contrôlées contre placebo, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Tolérance à long terme: Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines (étude 4) des études 1, 2 et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. De plus, dans une étude d'extension de tolérance en ouvert (étude 5) chez des patients asthmatiques des précédents essais cliniques, 226 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée jusqu'à 43 mois. Associé à la durée de traitement des études précédentes, cela correspond à un suivi médian de 3,4 ans (intervalle 8,5 mois – 5,3 ans). Le profil de sécurité durant la période de suivi était cohérent avec le profil de sécurité connu de Fasenra. Population pédiatrique: Les données sont limitées chez les patients pédiatriques (voir la rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. Déclaration des effets indésirables 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, 10160 Bruxelles; Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be); e-mail: [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be). Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suède. 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie, EU/1/17/1252/0021 stylo prérempli. 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE: 12/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. §

Spécialité	Prix Public TVA incl.	Remboursement
Fasenra <sup>®</sup> 30 mg	2,348.36 €	100%

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

\* Result for patients in Q8W treatment group (who received benralizumab 30 mg every 8 weeks) [N=45 in year 5]. \*\*MELTEMI included adults treated with placebo or subcutaneous benralizumab 30 mg every 4 or 8 weeks in the 48-week SIROCCO, 56-week CALIMA, and 28-week ZONDA pivotal trials, who were subsequently enrolled in the 56-week double-blind BORA extension and continued assigned regimens or initiated benralizumab (if previously on placebo) for 16 to 40 weeks, before entering the open-label MELTEMI extension. Exacerbations were evaluated in patients with blood eosinophils greater than or equal to 300 cells/mL receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. †PONENTE: Patients with average daily dose equivalent to ≥5 mg of prednisone for the last 3 months before study entry. Patients had eosinophils ≥150 cells-μL-1 at enrollment or ≥300 cells-μL-1 in the past 12 months. OCS = oral corticosteroids; Q8W = every eight weeks. 1. FASENRA [Summary of Product Characteristics]. AstraZeneca plc; August 2020. 2. Lavolette M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1086-1096. 3. Korn S, Bourdin, et al. J Allergy Clin Immunol. In Practice (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.05> 4. Menzies-Gow A et al. Oral corticosteroid elimination via a personalized reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. Lancet Respir Med 2021 Oct 4:S2213-2600(21)00352-0. doi: 10.1016. Epub ahead of print. PMID: 34619104.

# À la découverte de nouveaux biomarqueurs sanguins pour le diagnostic du cancer du poumon

*IBBL a récemment soutenu le Department of Cancer Research (DoCR) du Luxembourg Institute of Health dans l'avancement du diagnostic du cancer du poumon. L'équipe a découvert un ensemble de six protéines circulant dans le sang qui peuvent servir de biomarqueurs pour le diagnostic du cancer du poumon à différents stades de la maladie, y compris les tumeurs à un stade précoce. Les résultats, qui ont été publiés le 19 juin dans la revue *Cancers*, ont des implications importantes pour la pratique clinique et peuvent améliorer de manière significative le diagnostic du cancer du poumon, le suivi et les résultats pour les patients.*



La publication est le fruit des travaux menés dans le cadre du programme sur le cancer du poumon du *Partnership for Personalized Medicine* (PPM), actuellement dirigé par le Dr Victoria El Khoury au LIH et initié en 2008 par le Dr Guy Berchem.

## **Cancer du poumon: mortel à cause d'un diagnostic tardif**

Le cancer du poumon est le cancer le plus mortel au monde, principalement en raison de son stade avancé au moment du diagnostic. En effet, seulement 15% des tumeurs pulmonaires nouvellement diagnostiquées sont détectées à un stade précoce, le taux de survie à 5 ans pour les tumeurs de stade IV n'étant que de 6%.

Une méthode non invasive, hautement sensible et spécifique pour son diagnostic précoce est donc cruciale pour améliorer le pronostic et la survie des patients.

Les tests sanguins capables de détecter les cancers solides sont depuis longtemps considérés comme une solution idéale, bien que l'identification de biomarqueurs sanguins fiables du cancer reste l'un des principaux défis de la recherche sur le cancer.

## **Six biomarqueurs pour distinguer les personnes en bonne santé des malades**

Dans ce contexte, des scientifiques du *Department of Cancer Research* (DoCR) du LIH, du *Competence Center for Methodology and Statistics* (CCMS) du LIH et de la *Proteomics Platform* de la *Quantitative Biology Unit* (QBU) du LIH ont quantifié les niveaux de 351 protéines détectables dans le sang et associées au cancer du poumon dans le plasma de 128 patients atteints de cancer du poumon et de 93 contrôles sains - y compris des non-fumeurs, des fumeurs actuels et des anciens fumeurs.

L'objectif était de mettre au point un panel de biomarqueurs protéiques permettant de distinguer avec précision les patients atteints d'un cancer du poumon des individus sains et pouvant être utilisé comme outil de diagnostic non invasif.

Après avoir obtenu le consentement des patients pour le prélèvement des échantillons, IBBL était responsable de la préparation initiale et du traitement des échantillons de plasma collectés par le *Clinical and Epidemiological Investigation Center* (CIEC) du LIH, en suivant de rigoureuses procédures opérationnelles standard internes, et de la gestion globale du projet. En outre, la biobanque a assuré le stockage optimal des échantillons et des données cliniques tout au long du projet.

À l'aide d'une technique d'analyse des données appelée «LASSO» (*Least absolute shrinkage and selection operator variable selection*), les chercheurs ont identifié une combinaison prédictive de six protéines dont les concentrations étaient significativement différentes dans le plasma des patients atteints de cancer du poumon et des sujets sains.

«Le cancer du poumon est le cancer le plus mortel au monde, principalement en raison de son stade avancé au moment du diagnostic.»



Ces protéines, à savoir la filamine A (FLNA), la tubuline à chaîne alpha-4A (TUBA4A), la glutathion S-transférase oméga-1 (GSTO1), la peroxiredoxine-6 (PRDX6), l'inhibiteur de dissociation rho GDP 2 (ARHGDIB) et la cadhérine-13 (CDH13), se sont avérées impliquées dans des processus tels que la croissance tumorale, l'invasion cellulaire, les métastases et les réponses immunitaires altérées.

### **Un succès qui vise à améliorer le diagnostic clinique**

Les 6 protéines ont permis de classer avec précision 22 des 23 patients au stade I comme ayant un cancer du poumon, ce qui démontre sa forte performance diagnostique même dans les cas de cancer précoce.

Afin de faciliter leur utilisation dans le cadre clinique, les chercheurs ont également attribué une valeur seuil à chaque biomarqueur, ainsi qu'un score par échantillon pour le classer comme cancer du poumon ou sain.

La combinaison de biomarqueurs a affiché une spécificité (0,989) et une

sensibilité (0,992) très élevées dans la cohorte de test, ce qui a également été confirmé dans un ensemble de données de validation utilisant le plasma de 48 patients atteints de cancer du poumon et de 49 donneurs sains.

«*Notre panel de 6 protéines est très prometteur en tant que test de diagnostic non invasif, très sensible et très spécifique, capable de détecter le cancer du poumon à différents stades de la maladie*», explique le Dr El Khoury, scientifique au sein du *Drug Discovery research group* du *LIH Department of Oncology* et auteur principal de la publication.

«*Nous sommes également très reconnaissants à l'équipe de l'IBBL d'avoir assuré un traitement et un stockage de haute qualité des échantillons, ce qui a été un facteur déterminant pour la réussite de notre projet et la fiabilité de nos résultats*», ajoute-t-il.

«*S'il est utilisé comme test de routine pour les personnes à risque élevé et moyen, comme les fumeurs et les anciens fumeurs, le panel pourrait compléter efficacement les techniques de dépistage du cancer du poumon ac-*

*tuellement adoptées. Cela réduirait le nombre de faux positifs, évitant ainsi des tests invasifs supplémentaires inutiles, avec des impacts positifs sur le bien-être physique et mental des patients atteints de cancer*», ajoute le Dr Guy Berchem, *Associated Medical Director* au LIH et co-auteur de la publication.

Pour accélérer la commercialisation du panel en tant que test de diagnostic clinique, l'équipe du LIH a également déposé une demande de brevet prioritaire en avril 2020.

L'étude a été corédigée par Victoria El Khoury, Guy Berchem et Rolf Bjerkvig, et a été supervisée par Yeoun Jin Kim, dernier auteur de la publication et précédent chercheur principal du programme PPM Lung Cancer.

L'étude a été publiée le 19 juin 2020 dans la revue *internationale Cancers*, avec le titre complet «*Identification of a Blood-Based Protein Biomarker Panel for Lung Cancer Detection*».

L'étude a été réalisée en collaboration avec la Biobank intégrée du Luxembourg (IBBL), le Clinical and Epidemiological Investigation Center (CIEC), le département de chirurgie cardiaque de l'Institut national de chirurgie cardiaque et de cardiologie interventionnelle (Luxembourg), les Hôpitaux Robert Schuman - Zithaklinik (Luxembourg), le Centre Hospitalier de Luxembourg (Luxembourg), le *Collaborative Center for Translational Mass Spectrometry, Translational Genomics Research Institute* (USA), le *Fred Hutchinson Cancer Research Center* (USA), le *Department of Cancer Biology, Mayo Clinic* (USA), le *Norton Thoracic Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center* (États-Unis) et le département de biomédecine de l'université de Bergen (Norvège). Ce travail a été financé par le ministère luxembourgeois de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESR), dans le cadre du programme *Partnership for Personalized Medicine* (PPM). ■



## Humour

### Pablo MIRA

Dans son spectacle, Pablo Mira interprète un winner misérable dont la devise est *Mon opinion, votre vérité*. Vous adorerez le détester ou vous détesterez l'adorer, au choix.

Le saviez-vous ? Selon ses propres mots Pablo Mira est «très beau». En parallèle de son activité de beauté, il a cofondé en 2012 le site satirique *LeGorafi.fr* où il a écrit près de 600 articles parodiques (pas les meilleurs selon les autres membres de la rédaction). En 2016, il devient chroniqueur sur France Inter dans l'émission *Si tu écoutes, j'annule tout* puis *Par Jupiter !* dans laquelle il interprète un éditorialiste bien trop sûr de lui. Un éditorialiste quoi... Enfin, en septembre 2018 il intègre l'émission *Quotidien* où il met sa santé mentale en péril en présentant une revue de presse des haters chaque jeudi.

Depuis, ce dernier fait des blagues là où l'argent l'appelle. Il aime se définir lui-même comme un «anthropologue

de la connerie». C'est un passionné de flamenco et de polenta aux cèpes.

**Samedi 2 avril 2022 au CHAPITO du CASINO 2000 de Mondorf-les-Bains - Show à 20h30**  
**Ouverture des portes à 19h30 - Tarif: à partir de 32 € - [www.casino2000.lu](http://www.casino2000.lu)**



## Expo

### Lynette Yiadom-Boakye

Le Mudam Luxembourg - Musée d'Art Moderne Grand-Duc Jean s'est associé à la Tate Britain pour présenter la plus grande rétrospective à ce jour du travail de l'artiste britannique d'origine ghanéenne Lynette Yiadom-Boakye (1977, Londres). *Fly in League with the Night* donne à voir 67 peintures qui couvrent une période de 20 ans. La peintre, qui pratique également l'écriture, est connue pour ses peintures à l'huile dont les sujets, liés à la culture noire, sont volontiers énigmatiques.

Les personnages dans les tableaux de Lynette Yiadom-Boakye semblent à la fois familiers et mystérieux. Ses peintures sont composées à partir d'archives hétéroclites d'images trouvées que l'artiste complète en ayant recours à sa propre imagination. Elles sont exécutées avec des traits courts et expressifs et selon une palette où dominent les tonalités sombres et dramatiques.

**Au Mudam du 2 avril au 5 septembre 2022 - [www.mudam.lu](http://www.mudam.lu)**

## Concert

### Gorillaz

Gorillaz est un groupe pas comme les autres car il est virtuel. Le groupe est élevé au rang de phénomène et l'intérêt du public est d'autant grandissant que les identités des vrais membres sont au réolées de mystère. Les membres réels du groupe sont différents artistes qui se succèdent dans la formation et les musiciens qui participent aux enregistrements d'albums ne sont pas forcément ceux qui sont présents lors des concerts. Original, non ?



Le groupe virtuel Gorillaz est composé du chanteur 2D, du bassiste Murdoc Niccals, du guitariste Noodle et du batteur Russel Hobbs. Créé par Damon Albarn et Jamie Hewlett, leur premier album éponyme acclamé est sorti en 2001. Les albums suivants du groupe, récompensé par un BRIT et un Grammy Award, sont *Demon Days* (2005), *Plastic Beach* (2010), *The Fall* (2011), *Humanz* (2017) et *The Now Now* (2018).

Véritable phénomène mondial, Gorillaz a connu le succès de manière totalement inédite, en effectuant des tournées dans le monde entier, de San Diego à la Syrie, et en remportant de nombreux prix, dont le très convoité *Jim Henson Creativity Honor*. Le groupe est reconnu par le *Guinness Book of World Records* comme l'acte virtuel le plus réussi de la planète.

**Dimanche 26 juin 2022 - Rockhal**  
**Ouverture des portes à 19h**  
**Organisation Den Atelier.**



**IMFINZI + EP** is the **ONLY IO COMBINATION**  
to demonstrate **3-YEAR OS** in **ES-SCLC**<sup>1,3</sup>

**3x**  
**MORE PATIENTS ALIVE**  
**WITH IMFINZI+EP**  
in the CASPIAN trial<sup>3</sup>

Probability of OS

**17.6%**  
IMFINZI + EP

**5.8%**  
EP

Time from randomisation (months)

**36**  
months

**THERAPEUTIC INDICATIONS OF IMFINZI® IN LUNG CANCER**<sup>1,2</sup>:

- Irresectable stage III NSCLC with PD-L1 expression on ≥ 1% of tumour cells and without progression after concomitant or sequential chemoradiotherapy
- First-line treatment of ES-SCLC, in combination with etoposide and carboplatin or cisplatin

For more information, visit [www.azmedicines.be/imfinzi](http://www.azmedicines.be/imfinzi)

AstraZeneca

1. SmPC Imfinzi®. 2. RIZIV/INAMI/Liste Positive website, consulted on 01/09/2021. 3. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N et al; Durvalumab +/- tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the Phase 3 CASPIAN study. Abstract LBA61; 2021 ESMO congress. NSCLC: non-small-cell lung cancer. ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer. OS: overall survival.

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



# Sybodo est orphelin

*Comme vous avez pu l'apprendre par voie de presse, le Dr Henri Kugener nous a quittés. Une perte inestimable pour les amoureux de l'histoire de la médecine au Grand-Duché de Luxembourg et dans la grande région. Un trou béant aussi dans le coeur de notre rédaction.*

*Dr Eric Mertens  
Rédacteur en chef*

C'est en décembre 2009 que le nom du Dr Henri Kugener est mentionné pour la première fois dans *Semper Luxembourg*.

A l'issue de la rencontre d'un homme passionné, père du musée Sybodo, nous caressions en effet ensemble le projet de retracer ensemble l'histoire de la médecine au Luxembourg, des origines jusqu'à la période contemporaine.

Le musée Sybodo, c'est une collection, unique au Luxembourg, d'instruments et objets représentatifs pour la médecine et les soins de l'antiquité gréco-romaine jusqu'à la première moitié du 20<sup>e</sup> siècle.

Vous l'avez peut-être croisée, dans les vitrines que le Dr Kugener faisait vivre aux Hôpitaux Robert Schuman. Sa toute dernière vitrine sera un cadeau d'adieu de l'administration et de ses amis médecins de la clinique Bohler, lorsqu'il prit sa retraite en novembre 2013.

En février 2010, dans le numéro 13 de *Semper Luxembourg*, nous avons eu le plaisir de publier le portrait du Dr Kugener. En hommage à sa mémoire, mais aussi pour ceux qui l'ont connu, nous partageons ci-après ces trois pages.

Notre collaboration ne s'est jamais tarie. Chaque mois, le Dr Kugener partageait avec nos lecteurs sa pas-

sion pour des objets, des événements, qui ne peuvent laisser aucun médecin indifférent. Chaque édition était un plaisir pour nous, comme éditeur bien sûr, mais aussi sur le plan humain, car le Dr Kugener avait toujours un mot gentil, un geste bienveillant, en particulier pour Françoise, secrétaire de rédaction depuis les premières heures, avec qui et pour qui il cherchait toujours le meilleur mot, la meilleure photo.

Je me souviens très bien de la dernière fois où nous nous sommes rencontrés, le 15 janvier 2016. C'était au Bistronome, à Strassen. Le Dr Kugener aimait les «belles petites assiettes», et j'appréciais ces échanges trop rares avec lui. Ce fut notre dernier partage de nourritures terrestres.



Quelques mois plus tard, le Dr Kugener déménageait pour Innsbruck, plus près de ses enfants, non sans faire don de belles pièces de son musée au Grand-Duché, à l'instar de cette table d'examen du Dr Hetto (voir illustration), cédée comme d'autres au musée de la Ville de Luxembourg, ou de ces chauffe-lits (voir illustration) donnés au Musée A Possen de Bechkleinmacher.

Aujourd'hui, toutes nos pensées vont à la douleur de sa famille, de ses proches et tous ceux qui l'ont connu.



Le Dr Kugener est décédé ce 23 février à l'hôpital universitaire d'Innsbruck.

Nous tenons à la disposition de nos lecteurs les coordonnées postales de Madame Vera Kugener, à Innsbruck.

# Dr Henri Kugener

“Il y a des collectionneurs qui collectionnent pour le seul plaisir de posséder des objets. Moi, je collectionne pour les présenter”

*Le Dr Henri Kugener, gynécologue, cytologue et professeur d'histoire de la médecine à l'université, c'est avant tout un sourire aussi simple que contagieux, des yeux qui brillent d'humour et de plaisir. Et une passion chevillée au corps: celle du patrimoine médical. Par des collections rarissimes.*

Marc Vandermeir



La découverte du premier  
crâne trépané

«Cet amour des collections m'est venu génétiquement», explique le Dr Kugener. «Ma mère était une collectionneuse de tout et de rien, du sous-verre au cube de sucre, et j'ai hérité de cette manie, la passion des collections.»

Au début, durant ses études de médecine en Allemagne, Henri Kugener a d'abord collectionné – «en bon patriote à l'étranger» - des estampes de Luxembourg, trouvées sur des marchés aux puces. Puis ont suivi des statues – «je commençais déjà à quitter les murs pour envahir l'espace». Mais, bien vite, le côté médical pointe le bout de son nez, avec des cartes postales des hôpitaux du pays. «Il n'y en avait pas beaucoup, les cartes postales étaient du coup encore plus rares. Le sujet a ainsi été vite épuisé, et je me suis posé la question 'mais qui travaillait dans ces hôpitaux ?'» Là, c'est le début d'une série de collections qui, toutes, concernent la médecine, de (très) près ou de loin. Aujourd'hui, c'est d'un véritable patrimoine médical que l'on peut parler.

Le Dr Kugener tombe en effet, à cette époque, sur un almanach du 18<sup>e</sup> siècle – de 1790, pour être précis – qui reprend une liste des médecins chirurgiens travaillant dans les cliniques du pays. Une rareté, pour ne pas dire un exemplaire unique, toujours dans la bibliothèque du praticien, qui nous le montre avec délice. «Ça m'a suscité plein de questions. Car il y a médecin et médecin, selon les formations et spécialités données avec chaque nom. On pouvait être médecin juste pour la médecine interne, chirurgien uniquement pour les petites plaies ou encore avoir une grande licence pour les grosses interventions, et même être chirurgien juré. Cette liste d'une vingtaine de noms m'a amené à rechercher dans les actes de naissance, de mariage et de décès de tout le Grand-Duché, aux archives de l'Etat, qui était passé par notre pays, ne serait-ce que comme militaire. J'ai fait l'inventaire de tous ces

médecins et qui, au début s'arrêtait en 1914 puisque, pour la période après, ces documents étaient encore couverts par le secret.» Et le Dr Kugener de montrer alors un très gros volume: le résultat de ses recherches, en plus de 700 pages, publié à compte d'auteur. «Puis, dès que ce fut possible, j'ai essayé d'élargir et d'inclure tout le monde jusque 2005.» Pourquoi cette date ?

Tout simplement parce que le pays a alors connu l'arrivée de nombreux médecins étrangers et certains n'ont fait que passer quelques mois. D'où un deuxième et un troisième ouvrage, toujours à compte d'auteur, qui reprend tous les médecins. Et bien plus car le chercheur – le mot s'applique bien ici – a également inclus les mariages entre familles de médecins et de pharmaciens, ces derniers faisant donc leur apparition dans ce recueil. «Je m'en tiens en fait plutôt à l'aspect généalogique, en essayant de trouver pour chaque médecin le nom des parents et la profession du père. Ce qui est fort intéressant pour une étude sociologique...» Une base de travail formidable, en effet, pour celui qui, un jour, voudra étudier le corps médical et son évolution au Luxembourg (sexe, origine sociale, publications, etc). «Un travail de bénédiction, de compilation, qui doit être interprété avec une approche de fond historique plus large.»

### Le partage de ses collections

En même temps, le Dr Henri Kugener s'est épris des objets médicaux les plus divers, en parcourant les puces, les brocanteurs, en farfouillant même, parfois, les conteneurs où des cliniques jettent leur ancien matériel, en contactant des familles de médecins, etc. Internet lui a bien évidemment permis d'élargir ses recherches et de les rendre plus efficaces. Henri Kugener a d'ailleurs lancé un site Internet

(www.kugener.com). «J'y expose tout ce que j'ai. Chaque objet est documenté, car il me tient à cœur de faire participer un public un tant soit peu intéressé à ces objets. Il y a des collectionneurs qui collectionnent pour le seul plaisir de posséder des objets. Moi,

## «Cet amour des collections m'est venu génétiquement.»

je collectionne pour les présenter.» Mais quels objets ? Pas moins de mille deux cents, qui vont de l'installation de rayons X de 1925 jusqu'à la crécelle de lépreux. «Je sais que c'est un terrain très vaste et qu'on ne peut donc pas tout collectionner. Je n'ai ni le temps, ni la place, ni l'argent. Si vous étiez venu ici il y a un an, vous n'auriez pas réussi à vous asseoir. Il y avait un mur de boîtes en carton qui traversait la pièce.» Pour retrouver de l'espace et pour mettre ces pièces à la connaissance de tous, le collectionneur a réussi à convaincre le directeur de l'hôpital du Kirchberg d'installer une série de vitrines, dans deux couloirs du 1<sup>er</sup> étage. Elles accueillent une petite moitié des objets trouvés par le Dr Kugener, dans un classement thématique: pédiatrie, chirurgie, obstétrique, gynécologie, anesthésie, médecine dentaire, pharmacie, laboratoire. Une autre rassemble des objets – bien évidemment médicaux – de l'époque romaine. «Et l'une un peu particulière. J'y présente un chirurgien dont la famille m'a donné le portrait, une série de publications et un boîtier contenant une cinquantaine de diapositives – chose rare en 1925 – toutes consacrées à des livres de chirurgie, avec un exposé sur la chirurgie esthétique. Qui, à l'époque, était un sujet d'actualité.» Incongru ? «Non, pas du tout, car les «gueules cassées» de la Première guerre mondiale demandaient à avoir le nez refait et les oreilles repoussées. J'ai exposé ça pour montrer à quel point, à l'époque, ce médecin travaille en transparence.



Car il fait déjà des statistiques sur ses réussites et ses échecs alors que cette transparence n'était pas du tout de mise.»

Dans la vitrine chirurgie trône un crâne trépané, qui est à lui seul toute une histoire. Car ce crâne préhistorique vient d'Amérique du Sud, et a été acheté via Internet. Le Dr Kugener a réussi à l'obtenir alors que des universités américaines le voulaient également. «Tout cela demande beaucoup de recherches et suscite parfois des inquiétudes, qu'il faut lever, quant à la provenance.»

Autre objet rarissime – parmi tant d'autres -, la crécelle de lépreux, également achetée sur Internet, aux Pays-Bas, et que le vendeur avait trouvée

dans son grenier. «Même le musée de la lèpre, à Munster, n'en a pas.»

Sa collection d'objets médicaux, le Dr Kugener l'a en réalité entamée dès ses études de médecine, en Allemagne. «Une petite seringue dans son étui, qui me faisait pitié dans la vitrine d'un brocanteur devant laquelle je passais chaque jour. J'ai fini par l'acheter, 10 marks.» Un objet rare et historique s'il en est, puisqu'il s'agit d'une seringue imaginée en 1841 par le chirurgien orthopédiste français Charles Gabriel Pravaz. «C'est pour injecter du perchlorure de fer coagulant dans un anévrisme qu'il a inventé cette seringue à piston. Qui est bien vite devenu un objet médical quotidien, surtout lorsqu'est arrivée la morphine, utilisée

en quantité lors de la guerre franco-prussienne de 1870.» La collection – le patrimoine – s'est bien évidemment élargi, avec des seringues à piston en cuir, en bakélite, en métal, avec vis de blocage, ou encore avec le petit fil en acier pour dégager l'aiguille.

## Le Luxembourg en cartes postales

Les cartes postales d'époque occupent une place de choix dans cet ensemble très ciblé. «C'est une des plus grandes collections du Luxembourg.» Patiemment élaborée par thèmes (hôpitaux, hygiène, bornes d'eau, crèches, hôpitaux belges, etc). Elle s'est élargie à des vues de la ville de Luxembourg, «rue par rue et avec des articles de journaux qui s'y rapportent». Le tout a donné lieu à la publication d'un très remarquable ouvrage sur le Luxembourg en cartes postales.

Beaucoup de ces objets sont «un peu sauvés». Parce qu'ils étaient voués à être jetés ou ont été trouvés chez des brocanteurs ou sur des marchés aux puces, que le Dr Kugener fréquente assidûment, même si, aujourd'hui, Internet est un outil, oh combien, bien plus utile.

Les étagères du bureau-bibliothèque du Dr Henri Kugener sont bien sûr aussi chargées de livres – toujours aussi rarissimes – de chirurgie et d'obstétrique, notamment. Mais pas seulement. Car, de ses voyages aux quatre coins de la planète, il ramène des objets et statues qui ont, eux aussi, un rapport avec la médecine, même lointain, lorsqu'il s'agit de sorcellerie.

Passionné jusqu'au bout et voulant travailler à la sauvegarde de ce patrimoine, le Dr Kugener a créé une fondation qui a pour but de collecter tous ces objets – les donateurs en restent les propriétaires – et de les exposer. Et il cherche des sponsors pour ses vitrines. ■



Le saviez-vous? 82% des patients BPCO souffrent de dyspnée.<sup>1</sup>

**SPIOLTO® RESPIMAT® RÉDUIT L'ESSOUFFLEMENT ET AMÉLIORE LA QUALITÉ DE VIE DE VOS PATIENTS BPCO.** 2,3,†

PC-BE-102755-03/2022

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 POUR LES MODALITÉS DE DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Spiolto® Respimat® 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/inhalation, solution à inhaler

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La dose délivrée est de 2,5 microgrammes de tiotropium (sous forme de bromure monohydraté) et 2,5 microgrammes d'olodaterol (sous forme de chlorhydrate) par bouffée. La dose délivrée est la quantité disponible pour le patient après le passage à travers l'embout buccal.

**FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à inhaler. Solution à inhaler limpide et incolore.

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Spiolto Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec l'inhalateur Respimat. Une dose médicamenteuse correspond à 2 bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat. **Adultes** La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium et de 5 microgrammes d'olodaterol, soit deux bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat une fois par jour, à heure fixe. Ne pas dépasser la posologie recommandée.

**Sujets âgés** Spiolto Respimat peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. **Insuffisance hépatique et insuffisance rénale** Spiolto Respimat contient du tiotropium qui est éliminé majoritairement par voie rénale et de l'olodaterol qui est métabolisé majoritairement par le foie. **Insuffisance hépatique** En cas d'insuffisance hépatique à modérée, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale** En cas d'insuffisance rénale, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min) voir les rubriques 4.4 et 5.2. du Résumé des Caractéristiques du Produit. Spiolto Respimat contient de l'olodaterol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiolto Respimat dans la population pédiatrique (moins de 18 ans). **Mode d'administration** Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra montrer au patient comment utiliser l'inhalateur. Mode d'emploi : voir le « Résumé des Caractéristiques du Produit ».

**CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Antécédent d'hypersensibilité à l'atropine ou à ses dérivés, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium.

**EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité Un grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium ou aux propriétés β2-adrénergiques de l'olodaterol, les substances de Spiolto Respimat. **Tableau résumé des effets indésirables** Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) observés dans le groupe tiotropium 5 microgrammes/olodaterol 5 microgrammes (5 646 patients), regroupés à partir de 8 études cliniques conduites en groupes parallèles contrôlées contre comparateur actif ou placebo, incluant des patients présentant une BPCO, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 et 52 semaines. Les effets indésirables rapportés dans tous les essais cliniques avec Spiolto Respimat sont présentés ci-dessous par classe de système organe. Tous les effets indésirables rapportés antérieurement avec une des substances sont également inclus. La fréquence est définie selon la classification conventionnelle : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Classe de systèmes d'organes Infections et infestations** Effet indésirable Rhinopharyngite Fréquence Fréquence indéterminée

**Classe de systèmes d'organes Troubles du métabolisme et de la nutrition** Effet indésirable Déshydratation Fréquence Fréquence indéterminée

**Classe de systèmes d'organes Affections du système nerveux** Effet indésirable Sensations de vertige Fréquence Peu fréquent

**Effet indésirable** Insomnie Fréquence Rare

**Effet indésirable** Céphalées Fréquence Peu fréquent

**Classe de systèmes d'organes Affections oculaires** Effet indésirable Vision trouble Fréquence Rare

**Effet indésirable** Glaucome Fréquence Fréquence indéterminée

**Effet indésirable** Augmentation de la pression intraoculaire Fréquence Fréquence indéterminée

**Classe de systèmes d'organes Affections cardiaques** Effet indésirable Fibrillation auriculaire Fréquence Rare

**Effet indésirable** Tachycardie Fréquence Peu fréquent

**Effet indésirable** Palpitations Fréquence Fréquence indéterminée

**Classe de systèmes d'organes Affections vasculaires** Effet indésirable Hypertension Fréquence Rare

**Classe de systèmes d'organes Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Effet indésirable Toux Fréquence Peu fréquent

**Effet indésirable** Dysphonie Fréquence Peu fréquent

**Effet indésirable** Laryngite Fréquence Rare

**Effet indésirable** Pharyngite Fréquence Rare

**Effet indésirable** Epistaxis Fréquence Rare

**Effet indésirable** Bronchospasme Fréquence Rare

**Effet indésirable** Sinusite Fréquence Fréquence indéterminée

**Classe de systèmes d'organes Affections gastro-intestinales** Effet indésirable Sécheresse buccale Fréquence Peu fréquent

**Effet indésirable** Constipation Fréquence Rare

**Effet indésirable** Candidose oropharyngée Fréquence Rare

**Effet indésirable** Gingivite Fréquence Rare

**Effet indésirable** Nausées Fréquence Rare

**Effet indésirable** Occlusion intestinale Iléus paralytique Fréquence Fréquence indéterminée

**Effet indésirable** Dysphagie Fréquence Fréquence indéterminée

**Effet indésirable** Reflux gastro-œsophagien Fréquence Fréquence indéterminée

**Effet indésirable** Effet indésirable Glosite Fréquence Fréquence indéterminée

**Effet indésirable** Stomatite Fréquence Rare

**Effet indésirable** Caries dentaires Fréquence Fréquence indéterminée

**Classe de systèmes d'organes Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Affections du système immunitaire** Effet indésirable Hypersensibilité Fréquence Rare

**Effet indésirable** Angio-œdème (œdème de Quicke) Fréquence Rare

**Effet indésirable** Urticaire Fréquence Rare

**Effet indésirable** Prurit Fréquence Rare

**Effet indésirable** Réaction anaphylactique Fréquence Fréquence indéterminée

**Effet indésirable** Eruption cutanée Fréquence Rare

**Effet indésirable** Infection cutanée/ulcération cutanée Fréquence Fréquence indéterminée

**Effet indésirable** Sécheresse cutanée Fréquence Fréquence indéterminée

**Classe de systèmes d'organes Affections musculo-squelettiques et systémiques** Effet indésirable Arthralgie Fréquence Rare

**Effet indésirable** Douleurs dorsales Fréquence Rare

**Effet indésirable** Gonflement articulaire Fréquence Rare

**Classe de systèmes d'organes Affections du rein et des voies urinaires** Effet indésirable Rétention urinaire Fréquence Rare

**Effet indésirable** Infection urinaire Fréquence Rare

**Effet indésirable** Dysurie Fréquence Rare

† Effet indésirable rapporté avec Spiolto Respimat mais pas avec les substances prises séparément. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Spiolto Respimat associe les propriétés anticholinergiques et β2-adrénergiques de ses composants le tiotropium et l'olodaterol. **Profil d'effets indésirables des anticholinergiques** Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, l'effet indésirable lié aux effets anticholinergiques le plus fréquemment observé était la sécheresse buccale avec environ 1,3% des patients traités par Spiolto Respimat et respectivement 2,7% et 1% des patients dans les groupes tiotropium 5 microgrammes et olodaterol 5 microgrammes. La sécheresse buccale a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients sur 4.968 (0,04%) traités par Spiolto Respimat. Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. **Profil d'effets indésirables des agonistes β-adrénergiques** Olodaterol, une des substances de Spiolto Respimat appartient à la classe thérapeutique des agonistes β<sub>2</sub>-adrénergiques de longue durée d'action. De ce fait, l'apparition d'autres effets indésirables liés à la classe des agonistes β-adrénergiques non listés ci-dessus doit être prise en compte, par exemple, arythmie, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypotension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique. **Autres populations particulières** L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou. Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) / e-mail: [adversedrugreactions@fago-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fago-afmps.be) Luxembourg Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg Tél.: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2479 5615 - E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Ou Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax: (+33) 3 83 65 61 33 - E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE475093 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2020.

REF : 1. Müllerová H et al. PLoS One. 2014;9(1):e85540 - 2. Singh D et al. Respir Med. 2015;109(10):1312-1319 and supplementary information. - 3. SPIOLTO® RESPIMAT® Résumé des caractéristiques du produit, Décembre 2020.

**ABRÉVIATION :** BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive.

**NOTES :** † Par rapport à SPIRIVA® et au placebo (essoufflement et qualité de vie)<sup>2</sup> et à SPIRIVA® (besoin de médicaments de secours).<sup>3</sup> Amélioration de la qualité de vie mesurée par les domaines du questionnaire respiratoire de Saint-Georges (SGRQ) : activité, symptômes, impact psychosocial. Une amélioration de 4 points ou plus du score total du SGRQ est considérée comme cliniquement significative pour le patient. SPIOLTO® a permis une amélioration de 2,1 points et de 4,7 points du score SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) par rapport à SPIRIVA® et au placebo, respectivement. Les principaux critères d'évaluation des études OTEMTO® étaient les suivants : l'ASCO-3h du VEMS, le VEMS minimum et le score total du SGRQ. Les données représentent la différence moyenne de l'analyse combinée de OTEMTO® et de SPIRIVA®.

## MARS 2022

**Mercredi 23 mars de 18h30 à 19h30**  
**COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS**

Thème: Goin injuries in athletes – diagnosis, treatment and prevention

Orateur: Joar Haroy, PhD – HIS, Oslo (NO)

Lieu: Centre National Sportif et Culturel d'COQUE – Loc A, 2 rue Léon Hengen, 1745 Luxembourg

Info: [www.sport-kine.lu](http://www.sport-kine.lu)

## MAI 2022

**Lundi 2 mai au vendredi 6 mai**  
**3<sup>e</sup> SEMAINE DE LA SANTÉ AFFECTIVE ET SEXUELLE**

Lieu: Luxembourg

Info: [www.cesas.lu](http://www.cesas.lu)

**Mercredi 11 mai**  
**SANTÉ AFFECTIVE ET SEXUELLE DES JEUNES**

Thème: Formation sur le guide «Let's talk about sex !»

Lieu: Cesas, 8 Rue de la Fonderie, 1531 Luxembourg

Info: [www.sante.public.lu](http://www.sante.public.lu)

## AVRIL 2022

**Samedi 23 avril à partir de 8h15**  
**1<sup>st</sup> WORKSHOP OF IMAGING IN STROKE EMERGENCIES (WISE)**

Lieu: Clinique CHC MontLégia, amphithéâtre – route 520 – 2<sup>e</sup> étage, bd Patience et Beaujonc 2, 4000 Liège, Belgique

Info: [www.chc.be](http://www.chc.be)

**Mercredi 11 mai au samedi 14 mai**  
**12<sup>ÈME</sup> FORUM CFHTB**

Lieu: European Convention Center Luxembourg (ECCL), 4 Place de l'Europe, 1499 Luxembourg

Info: [www.cfhtb-luxembourg2021.org](http://www.cfhtb-luxembourg2021.org)

**Lundi 25 avril au mercredi 27 avril**  
**WORLD ALLERGY ORGANIZATION & BSACI 2022 UK CONFERENCE**

Lieu: Edinburgh, Royaume-Uni

Info: [www.wao-bsaci.org/](http://www.wao-bsaci.org/)

**Samedi 27 avril**  
**20<sup>TH</sup> ESSKA CONGRESS**

Lieu: Palais des Congrès de Paris, Paris, France

Info: [www.esska.org](http://www.esska.org)

**Samedi 30 avril de 8h à 17h**  
**JOURNÉE DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Lieu: Parc Hôtel Alvisse, 129 route d'Echternach à Luxembourg

Info: [www.alformec.lu](http://www.alformec.lu)



## JUIN 2022

**Vendredi 3 juin au mardi 7 juin**  
**2022 ASCO ANNUAL MEETING**

Lieu: Chicago, USA

Info: <https://conferences.asco.org>

**Vendredi 3 juin au mardi 7 juin**  
**ADA 82<sup>ND</sup> SCIENTIFIC SESSIONS**

Lieu: New Orleans, USA

Info: [www.professional.diabetes.org](http://www.professional.diabetes.org)

**Vous avez un événement ou une conférence à annoncer ?** Envoyez toutes les informations sans plus attendre à Françoise: [fmoitroux@dsb.lu](mailto:fmoitroux@dsb.lu)

**mediQuality**  
from Medscape

Retrouvez sur [www.mediquality.lu](http://www.mediquality.lu) l'agenda des événements médicaux luxembourgeois.

Bernard Eresch (à gauche), Head of Banque des Industries à la BIL, et Luc Provost (à droite), CEO de B Medical Systems

TECHNOLOGIE ET INNOVATION

## B Medical Systems s'internationalise avec la BIL

La société luxembourgeoise spécialisée dans la conception et la production d'équipements de réfrigération médicale de pointe connaît une croissance internationale fulgurante. La Banque Internationale à Luxembourg (BIL), son partenaire depuis 2016, soutient ce développement avec du conseil et des solutions de financement adaptées tout au long du cycle de vie.



En novembre dernier, à l'occasion d'un sommet virtuel entre l'Inde et le Luxembourg, Xavier Betel présentait à son homologue indien Narendra Modi l'expertise de l'entreprise luxembourgeoise B Medical Systems et sa capacité à l'aider à répondre aux enjeux sanitaires de ce pays qui compte 1,4 milliard d'habitants. « Suite à cela, tout a été très vite. En décembre, une délégation se rendait en Inde pour concrétiser des accords de partenariat importants. Pour répondre à la demande, il a notamment été décidé de mettre en place un site de production et de logistique sur place. Ce choix stratégique va réduire des transports transfrontaliers non durables et créer de nouveaux emplois », explique Luc Provost, CEO de B Medical Systems.

### Une mission : sauver des vies

Établie à Hosingen depuis 1979, l'activité a d'abord grandi au sein des groupes Electrolux et Dometic. En 2015, suite à son rachat par un institutionnel expert dans ce domaine d'activité, et une responsabilisation plus accrue (empowerment) du senior

« Avec la BIL, nous avons un vrai partenaire qui comprend nos besoins et y répond rapidement. »

Luc Provost, CEO de B Medical Systems

management, B Medical Systems a pu prendre son indépendance. À ce jour, l'entreprise a fourni plus de 500.000 équipements de la chaîne du froid médical dans plus de 140 pays à travers le monde. « Au départ d'une démarche d'innovation, nous cherchons à sauver des vies en proposant des équipements de pointe pouvant garantir la préservation de vaccins et de traitements, ou encore à assurer leur traçabilité dans tous les contextes », poursuit Luc Provost. Depuis 2016, en s'appuyant sur le conseil et les solutions de financement de la BIL, la société a connu

un développement soutenu. L'équipe en charge de l'innovation comptait 4 ingénieurs à l'époque. Ils sont 30 aujourd'hui. Cent produits ont été développés et 120 brevets enregistrés.

### Saisir de nouvelles opportunités

La crise liée à la Covid-19 a accéléré le développement de l'activité. « Les contacts noués à l'international durant cette période ont ouvert de nouvelles perspectives à long terme et créé de nouvelles opportunités durables », poursuit le CEO. Au-delà de l'augmentation de la demande, les partenariats conclus nous permettent aussi

> 300

En plein développement, B Medical Systems a considérablement augmenté son effectif pour atteindre un nombre de plus de 300 collaborateurs au Luxembourg.

d'accéder plus facilement à de nouvelles compétences qui vont nous aider à grandir. » Depuis 2021 et suite au développement de la société, B Medical Systems compte plus de 300 collaborateurs au Luxembourg. Ses perspectives de recrutement sont en évolution croissante.

### Soutenir le développement international

Ce développement nécessite des financements importants, pour adapter l'outil de production, mettre en œuvre ce nouveau site en Inde qui emploiera une centaine de personnes, réorganiser la supply chain. En outre, sont programmées des entités internationales

### Expertise

« Avec la volonté de soutenir B Medical Systems tout au long de son cycle de vie, localement et à l'international, nous mettons à disposition une expertise poussée dans le domaine du conseil et du financement. Notre culture entrepreneuriale nous permet de bien comprendre les besoins de l'entreprise. L'activité de B Medical Systems, en outre, s'inscrit dans notre stratégie de transition vers une banque durable, conscients de notre responsabilité et désireux de développer des produits et services qui nous permettent, avec nos clients, d'avoir un impact positif et de préparer des bases saines pour les générations futures. » Pour souligner cet engagement, BIL a signé les principes « Principles for Responsible Banking » de l'ONU.

Bernard Eresch  
Head of Banque des Industries

dans le groupe permettant de prévoir le recyclage ou la réfection produits afin de soutenir leurs efforts durables, notamment les critères ESG. « Un des enjeux, dans un contexte global concurrentiel, a été de pouvoir réagir avec réactivité à la demande », explique Luc Provost. Dans ce contexte, la BIL a su répondre à chacun de nos besoins et a fait preuve d'une réelle rapidité d'exécution pour nous permettre de relever chaque challenge. C'est ce que nous attendons d'une banque : qu'elle agisse en réel partenaire. »

Avec l'aide d'experts connaissant parfaitement votre marché, nous nous engageons à concevoir pour vous des produits élaborés et à développer des solutions novatrices répondant aux besoins des grandes entreprises, PME, professions libérales et indépendants.

[www.bil.com/entreprises](http://www.bil.com/entreprises)



# LE VIN, C'EST BON POUR LE COEUR



N°144 MARS 2022  
**Semper**  
LUXEMBOURG



**Directeur général**  
Dr Eric Mertens  
dmertens@dsb.lu

**Secrétaire de rédaction**  
Françoise Moitroux  
fmoitroux@dsb.lu

**Directrice artistique**  
Nathalie Ruykens  
nruykens@dsb.lu

**Chargée de communication**  
Sandrine Stauner-Facques  
sstauer@dsb.lu

**Photographes Semper**  
Michel Brumat, Dominique Gaul

**Ont collaboré à ce numéro**  
Dr A.M. Bilas, Dr A. Chioti, R. Mertens,  
A. Nicolas

**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](http://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

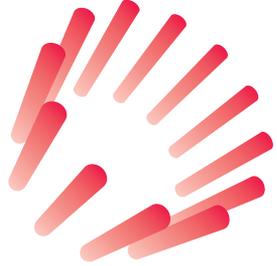


**Chargées de relations**  
Micheline Legrand  
Tél. +32 475 306 311  
mlegrand@dsb.lu

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



# XELJANZ<sup>®</sup>



[tofacitinib citrate]