Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens LUXEMBOURG

ACTU

- L'Observatoire national de la santé
- HE:AL Campus: dédié aux technologies de la santé

AVIS D'EXPERTS

- Prise en charge multidisciplinaire des maladies inflammatoires
- Maladie rénale chronique: dépister la protéinurie
- La dermatite atopique en 2022

DOSSIER
Que faire devant
la complexité
de la fin de vie?

Regulatory

Règlement européen sur les essais cliniques de médicaments à usage humain



INTERVIEW du Dr Rudi Peché BPCO, un acronyme qui ne parle pas assez!

CAS CLINIQUE

Autour d'ovaires polykystiques

RECHERCHE

Faire la lumière sur la COVID-19

ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE Chassaignac et son écraseur **Galáp**agos



BE-JY-202203-0000

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

pénomination du médicament: NUSTENDI 180 mg/10 mg comprimés pelliculés. Composition qualitative et quantitative : Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoique et 10 mg d'acètimible. ExcipientIs) à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg contient 71.6 mg de l'actose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RPC. Forme pharmaceutique : NUSTENDI est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholes-terolémie primaire (hetérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un regime alimentaire : - en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ézétimible voir rubriques 24, 24, 34 et 44 du RCP) : - en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-C avec de l'ézétimible sout : - chez les patients recevant déjà une association d'acide bempédoique et d'ézétimible sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine. Posologie et mode d'administration : Posologie : La dose recommandée de NUSTENDI est d'un comprimé par l'aprice plus l'aprincipat de l'aprice plus l'aprincipat par l'aprincipat de la consolitate avec de la chezitation d'acide bempires et allement de l'aprincipat de l contient 71,6 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RPC. Forme pharmaceutique 180 mg/10 mg une fois par jour. Administration concomitante avec des chélateurs d'acides billaires : L'administration de **NUSTENDI** doit être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'ur

chélateur d'acides biliaires. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque NUSTENDI est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4,5 du RCP). Populations particulières: Patients àgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients agés (voir rubrique 5.2 du RCP). Patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de fitiration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 30 mL/min/1/73 m²) sont limitées : en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés dans le cadre d'un traitement par acide bempédoique. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque MUSTENDI est administré (voir rubrique 4.4 du RCP). <u>Patients présentant une insuffisance hépatique</u>: Acuun ajustement posologique n'est nécessier chez les patients présentant une insuffisance hépatique de classe B de Child-Pugh). Le traitement par NUSTENDI n'est pas recommande chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) to sévère (classe C chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C chez les patients presentant une insulisariore inspatique modere duasse à de uniter-rughi ou severe duasse de Child-Pugh) en raison des effets inconnus liés à l'exposition accrue à l'ézetimible (voir rubique 44 du RCP). Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de NUSTENDI chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans alliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. Contre-indications: - Hypris par volle citate evels of saint adments. Each originities touvert eure aveitse sinters. Onter-minaries in preparentalities and the control of the contr tante en nexpondere des d'ansahmisses seriques. En cas d'authinistration contomicaire de NOS (ENI) avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique. **Efféss** indésirables: <u>Résume du profit de sécurité</u>: Les effest indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperu-ricemie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Les données agregées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoique montrent que davantage de patients traités par acide bempédoique que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extremités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,8 contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédoique et le placebo n'étaient pas significatives. <u>Récapitulatif des</u> effets indesirables: Les effets indesirables rapportés suite à la prise de NUSTENDI sont présentain des effets indesirables: Les effets indesirables rapportés suite à la prise de NUSTENDI sont présentajes par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante: très fréquent (± 1/10), fréquent (± 1/10), rare (± 1/10 000, ± 1/10 000), et frequent (± 1/1 effets indésirables : Les effets indésirables rapportés suite à la prise de **NUSTENDI** sont présentés par classe de ragentation des taux daspatate animotanisentes en recipient, augmentation des taux d'urés asinquine, Réduction du taux de filtration glomèrulaire - Peu fréquent. Effets indésirables supplementaires observés suite à la prise dézètimible. Affections hématologiques et du système lymphatique: Thrombocytopènie - Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire: Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaires, réactions anaphylactiques et ecdème de Quincke - Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques: Dèpression - Fréquence indéterminée. Affections du système nerveux: Paresthèsie* - Fréquence indéterminée. Affections vasculaires: Bouffées de chaleur - Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Dysposèe - Fréquence indéterminée. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Dysposèe - Fréquence indéterminée. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Dysposèe - Peu fréquent. Parcréatite - Fréquence indéterminée. Affections hepatobliaires: Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase - Peu fréquent; Hépatite, Cholélithiase, Cholécystite - Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Pruritr - Peu fréquent. Erythème polymorphe - Fréquence indéterminée. Affections musculosqueléttiques et systèmiques: Augmentation des taux sanguins de CPK - Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleurs thoraciques. Ducleurs. Cédème périque - Peu fréquent !/hyperuricèmie comprend l'hyperuricèmie et l'augmentation des taux d'acide urique. Les résultats rables observés suite à fadministration concomitante d'ézétimibe et d'une statine <u>Description de certains effets</u> rables observés suite à fadministration concomitante d'ézétimibe et d'une statine <u>Description de certains effets</u> élevés aux tests de la fonction hépatique incluent des résultats élevés et anormaux se tests. 'Effets indési-rables observés suite à l'administration concomitante d'ézètimible et d'une statine <u>Description de certains effets</u> indésirables.' Augmentation des taux sériques d'acide urique: NUSTENDI augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédoique (voir rubrique 4,5 du RCP). Une augmentation moyenne de 0,6 mg/dL (357 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous NUSTENDI à la 12° semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un re-tour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous NUSTENDI. Les données agrégées des études cliniques contrôles contre placebo consacrées à l'acide bempédoique montrent que des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoique et chez n.4 % des natients expe alacebo. Dans chazun des crustes de traitement Les natients aucide bempédoique et che consider under the consideration of the conside les taux d'azote uréjque sanguin : NUSTENDI augmente les taux sérigues de créatinine et les taux d'azote uréjque tes dans d'auxe uneque sa guine de 100 a montre de 200 metre de 100 me sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créati-nine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion OAT2-dépen-dante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4,5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en consideration lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par NUSTENDI, en particulier chez des patients traités par NUSTENDI, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Élévation des taux d'enzymes hépatiques: Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) ≥ 3× LSN a été rapportée chez 2.4 % de patients traités par **NUSTENDI**, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études cliniques contrôlees portant sur l'acide bempédoique, l'incidence des élévations (c 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoique et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlees portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consécutive (è 3 · ULN) des taux de transami-nases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élévation des taux de transaminases lors d'un traite-ment par acide bempédoïque ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffiment par acide bempédoique ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données sugérant une insuffi-sance hépatique (voir rubrique 4,4 du RCP). Diminution des taux d'hémoglobine : Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoique montrent une diminution des taux d'hémo-globine > 20 g/L et « à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez d's des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoique, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoique et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traitée na regide hemédérique et heze, 0,4 % des patients esus l'acepho. Il na amémia a été aromés de hard. traités par acide bempédoique et chez 0.4 % des patients sous placebo. Une anemie a été rapportée chez 2.5 % des patients traités par acide bempédoique et chez 1.6 % des patients sous placebo. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels portante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indécisable suspecté via: Belgique, «Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance - Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou - Site internet: www.notifieruneffetindes/riable.be - e-mail: <a href="https://www.notifieruneffetindes/riable.be - e-mail: <a href="https://www.notifieruneffetindes/riable.be - e-mail: <a href="https://www.notifieruneffetindes/riable.be - e-mail: <a href="https://www.notifieruneffetindes/riable.be - e-mail: https://www.notifieruneffetindes/riable.he/ - e-mail: https://www.notifieruneffetindes/riable.he/< caments.html. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Dalichi Sankyo Europe GmbH. Zielstattstrasse 48. 81379 Munich. Allemagne. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché: EU/1/20/1/120, 14124. Date de mise à jour du texte: 02/2021. Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

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



Malgré le traitement par les thérapies hypolipidémiantes disponibles, jusqu'à 80 % des patients n'atteignent pas l'objectif de LDL-C recommandé par les directives de l'ESC/EAS de 2019, 1-3

NILEMDO® et NUSTENDI® sont de nouvelles options orales qui peuvent être ajoutées aux traitements hypolipidémiants oraux existants pour obtenir les réductions supplémentaires du LDL-C dont les patients non-contrôlés à (très) haut risque CV ont besoin. *45

NILEMDO® apporte aux patients une réduction supplémentaire du LDL-C de 17-28 %. "6-9

NUSTENDI® apporte aux patients une réduction supplémentaire du LDL-C de 38 %. 120

De plus, dans les études cliniques, NILEMDO® et NUSTENDI® ont généralement été bien tolérés. 45

Quand vous et vos patients luttez pour reprendre le contrôle du LDL-C, ajoutez NILEMDO® ou NUSTENDI® en une prise orale journalière.





Add on to take back control.



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

L'utilisation concomitante avec la simvastatine >40 mg par jour est contre-indiquée. Lorsque NILEMDO®/NUSTENDI® est administré conjointement avec la simvastatine, la dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg (ou à 40 mg par jour pour les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs de traitement avec des doses plus faibles et lorsque les bénéfices sont censés être supérieurs aux risques potentiels).45

**vs placebo en plus des statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres traitements hypolipidémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité.⁶ Une réduction du LDL-C allant jusqu'à 28 % a été observée chez les patients qui ne prenaient pas de statine ou des statines de très faible intensité.79

†vs placebo en plus des statines à la dose maximale tolérée.10

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





Puisqu'il est possible de prédire l'avenir

En mal d'inspiration face à la page blanche, je confesse volontiers que la machine à remonter le temps peut être d'un grand secours. Et en ce mois d'avril 2022, il est instructif de voir ce qui se passait il y a 200 ans, 100 ans, 60 ans...

Et il y a 200 ans, on s'arrachait déjà les territoires. Ultimatum de l'impériale Russie à Napoléon, traité russo-suédois, menaces de la Russie à l'encontre du Danemark... Cent ans plus tard, en avril 1922, l'événement que les livres d'histoire retiennent est l'accession de Joseph Staline comme secrétaire général du Parti communiste de l'Union soviétique. Que mes amis russophiles n'y voient pas malice.

En avril 1932, un conflit dont plus personne ne se souvient, la guerre entre la Bolivie et le Paraguay, vole la vedette à l'élection du maréchal Paul von Hindenburg en Allemagne, élu à 53% des voix contre Hitler, mais dont on retiendra surtout qu'il nommera ce dernier chancelier quelques mois plus tard, avec les suites que l'on sait.

Réfugiés, pétrole

En avril 1962, on parlait déjà d'énergie, avec l'adhésion de la Libye et de l'Indonésie à l'OPEP. Et l'Europe voyait un flot de réfugiés, avec le début du rapatriement de plus de 900.000 Français d'Algérie et 91.000 Harkis, tandis qu'aux Etats-Unis, Kennedy décidait de la reprise des essais nucléaires dans l'atmosphère.

En avril 1982, le monde tremble encore, avec l'invasion des Malouines par l'Argentine des généraux. Las, Margaret Thatcher tint bon, avec l'appui de l'Oncle Sam, tandis que l'Argentine retrouvait un pouvoir civil.

Edito

En avril 2002, enfin, nous sommes entrés dans une actualité hélas fort semblable à la période actuelle, avec son cortège d'attentats contre des lieux de culte israélites, le conflit israélopalestinien, la grande tournée de Colin Powell au Moyen-Orient, ou encore le fameux second tour Chirac - Le Pen en France.

Amnésie à court terme

Ce choix de m'intéresser aux mois d'avril des années en '2 a un côté arbitraire, mais le résultat ne montre-t-il pas de manière presque statistique combien l'histoire se répète? Combien aussi nous effaçons de notre mémoire les événements anciens, absorbés que nous sommes par l'actualité qui nous est distillée.

Et en cette période où le drame humain en Ukraine est à l'avant-plan, le hasard du calendrier me fait égrener des mots comme Union soviétique, OPEP, réfugiés, invasion..., qui prennent subitement une connotation tout particulière.

Qu'en conclure? Que l'on aurait tort de ne pas être à l'écoute du passé, et que décidément le flanc Est de l'Europe occupe souvent la scène en avril. D'ailleurs, Vladimir Poutine n'a-t-il pas réussi la prouesse de... nous débarrasser de la pandémie de Covid?

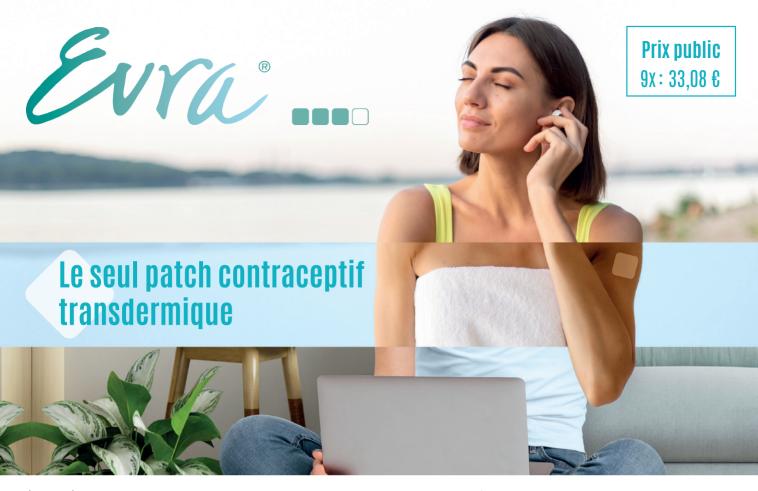
Dr Eric Mertens



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







Construction in Management (1) and a sea quantity improved the contract of the person programme (1) from a 1-32 monogramme (1) fr



P.P. Luxembourg (TVA incl.) 0557631 SILODYX GELUL. 4 MG 1*30 GELULES SS BLIST. 25,36 € 80% 0557708 SILODYX GELUL. 8 MG 1*30 GELULES SS BLIST. 25,36 € 80% 0557725 SILODYX GELUL. 8 MG 1*90 GELULES SS BLIST. 46,99€ 80%

MAINTENANT

REMBOURSÉ*

SILODYX



Silodyx est indiqué dans le traitement des troubles urinaires de l'hyperplasie benigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte.1

- ► Meilleur que la tamsulosine pour le traitement des LUTS les plus contraignants: la vidange incomplète, la nycturie et la fréquence.2-4
- ► Une efficacité prouvée et une diminution significative de l'IPSS.²
- ► Pas de différence de la tension orthostatique comparé au placebo.3

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Silodyx 4 mg gélules Silodyx 8 mg gélules COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Silodyx 4 mg gélules Chaque gélule contient 4 mg de silodosine. Silodyx 8 mg gélules Chaque gélule contient 8 mg de silodosine. FORME PHARMACEUTIQUE Gélule. Silodyx 4 mg gélules Gélule en gélatine, jaune et opaque. Silodyx 8 mg gélules Gélule en gélatine, blanche et opaque. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie La dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 8 mg chaque jour. Chez les populations particulières, la dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 4 mg chaque jour. Sujets âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère $(Cl_n \ge 50 \text{ et} \le 80 \text{ ml/min})$. La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_r ≥ 30 et < 50 ml/min) est de 4 mg une fois par jour, pouvant être portée à 8 mg une fois par jour au bout d'une semaine de traitement, selon la réponse spécifique du patient. L'utilisation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl. < 30 ml/min) n'est pas recommandée. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En l'absence de données, l'utilisation chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée. Population pédiatrique: Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Silodyx dans la population pédiatrique dans l'indication d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Mode d'administration Voie orale. La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe. La gélule ne doit être ni ouverte ni croquée mais doit être avalée entière, de préférence avec un verre d'eau. CONTRE-INDICATIONS Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. EFFETS INDÉSIRABLES Résumé du profil de sécurité La sécurité d'emploi de la silodosine a été évaluée dans le cadre de quatre études cliniques de phase II-III contrôlées en double aveugle (931 patients ayant reçu 8 mg de silodosine une fois par jour et 733 patients ayant reçu le placebo) et de l'extension de deux d'entre elles, en ouvert. Au total, 1 581 patients ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour. Parmi eux, 961 patients ont été exposés pendant au moins 6 mois et 384 patients pendant 1 an. Lors des études cliniques contrôlées versus placebo et de l'utilisation à long terme, les effets indésirables les plus fréquents (23 %) avec la silodosine ont été les troubles de l'éjaculation comme l'éjaculation rétrograde ou l'émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation. Cet effet peut affecter temporairement la fertilité masculine. Il est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement. Liste récapitulatif des effets indésirables La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Affections du système immunitaire

Très rare : Réactions de type allergique, y compris gonflement facial, langue gonflée et oedème pharyngé¹. Affections psychiatriques Peu fréquent : Diminution de la libido. Affections du système nerveux Fréquent: Sensation vertigineuse; Rare: Syncope, Perte de conscience1. Affections cardiaques Peu fréquent : Tachycardie¹ ; Rare : Palpitations¹. Affections vasculaires Fréquent : Hypotension orthostatique ; Peu fréquent : Hypotension¹. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent: Congestion nasale. Affections gastro-intestinales Fréquent : Diarrhée ; Peu fréquent : Nausées, Sécheresse buccale. Affections hépatobiliaires Peu fréquent : Tests de fonction hépatique anormaux¹. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent : Rash cutané¹, Prurit¹, Urticaire¹, Éruption d'origine médicamenteuse¹. Affections des organes de reproduction et du sein Très fréquent : Troubles de l'éjaculation, dont éjaculation rétrograde, Emission réduite ou nulle de sperme ; Peu fréquent : Dysfonction érectile. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Fréquence indéterminée : Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire. 1 - effets indésirables signalés de manière spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance internationale après la commercialisation (fréquences calculées d'après les événements rapportés dans les essais cliniques de phase I-IV et les études non interventionnelles). Description de certains effets indésirables particuliers Hypotension orthostatique L'incidence de l'hypotension orthostatique lors des études cliniques contrôlées versus placebo a été de 1,2 % sous silodosine contre 1,0 % sous placebo. L'hypotension orthostatique peut occasionnellement entraîner une syncope. Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) Des cas de SIHP ont été signalés lors d'interventions chirurgicales de la cataracte. 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 via le système national de déclaration - Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance: Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effetsindesirables-medicaments.html TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Recordati Ireland Ltd., Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Irlande NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/09/607/004 EU/1/09/607/011 EU/1/09/607/013 MODE DE DÉLIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 04/2021.

RÉFÉRENCES: 1. RCP Silodyx dernière version. 2. Montorsi F et al. Int J Urol 2016;23(7):572-9 3. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010;9(4):491-495. 4. Chapple et al. European Urology, 2011; 59(3)342-352. *Remboursé depuis le 1er november 2021.

ABRÉVIATIONS: LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms - IPSS: International Prostate Symptom Score



Sommaire

12

- L'Observatoire national de la santé en phase finale de sa constitution
- Franz Fayot annonce la création à Esch d'un campus dédié exclusivement aux technologies de la santé
- Visite du Siemens Healthineers Experience Centre et échanges thématiques
- Signature d'un accord de collaboration pour le développement de services à valeur ajoutée pour le HE:AL Campus

Dr Clio Ribbens, Pr Edouard Louis

Prise en charge multidisciplinaire des maladies inflammatoires: l'expérience liégeoise

24



TOUR D'HORIZON

Dr Rudi Peché BPCO, un acronyme qui ne parle pas assez!



Dr Alain Vandivinit, Dr Thomas Vanhove

- Maladie rénale chronique: l'importance du dépistage de la protéinurie
- DAPA-CKD: l'étude qui modifie la prise en charge

32



FOCUS

Pr Jean-Pierre Hachem

- Dermatite atopique: perspective 2022
- Pratique dermatologique et expérience de terrain

36



Que faire devant la complexité de la fin de vie ?

- Entretien avec Corinne Cahen
- L'association «Mäi Wëllen, Mäi Wee»
- Un avis éclairé sur l'euthanasie
- Entretien avec le Dr Catherine Boisanté

51



REGULATORY

Entrée en vigueur du règlement européen sur les essais cliniques de médicaments à usage humain



CAS CLINIQUE

Quel joli collier de perles!

62



Faire la lumière sur la COVID-19

64



SORTIES

Stars&Stories, Biennale, Collection



ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE

Chassaignac et son écraseur

68

CHIFFRES DU MOIS

Pour briller dans les soirées mondaines

medi@ualitu

Retrouvez sur www.mediquality.lu - l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;

- l'actu socio-professionnelle Semper

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

DEMONINATION DI WEDICAMENT. Tembja 100 mg solution injectable en seringue priemmple. Tembja 100 mg solution injectable en stylo priemmpl. COMPOSITION QUALITATIVE E COMPOSITIO dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les natients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être nent doit être

envisagée. L'arrêt du traite envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de pas de figonse au bout de 24 examianse de tratement. Populations particulières, Per-sonnes ágies (z. 65 ans), Nuon ajustemun postologium riest necessaire. Les données chez les sujets ágies de 5 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets ágies de 7 ans et plus. Gustrifisca-rénale ou hépatique. Tiemtya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucure recommandition posologique ne pout être faite. Pour plus d'informations sur l'élimiation du ossibument vier (Pour par l'élimiation du cessibument vi sur l'élimination du guselkumab, voir RCF Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants e les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. <u>Mode d'administration</u>: Voie sous-cutanée. Dans la mesure du Vie sus-cutanée. Dass la mesure du possible, les sites ni la peur présente du paravise de la peur présente du paravise les comme sites d'injection. Aprèse un fer mation adaptée à la technique d'injection sou-cutanée, les platiest pouverd sinjection l'après un des sou-cutanées, les platiest pouverd sinjectif l'embry ai le médecin estime cel a appurpé. Opendant, le médecin duit assure un savin médical adéquat des patients. Les patients d'ivent d'est innémes de la nécessité d'impicer la doss compilée de l'embry conformément aux « instructions d'unité patient soit de l'embry de l' instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particu-lières de manipulation du médicament, voir la notice d'« Instructions d'utilisation » Contre-indications: Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des explients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberoulice active). Ette nédiciarisée, Resumé du profit de sécurité. L'étet médiciarisée, Resumé du profit de de sécurité. L'étet médiciarisée, Resumé du profit des difés, médicialisées, let ableau l'informatif des effés, médicialisées et ableau l'informatif des infés médicialisées sur le psoriaisée et némentaise proriaisée, aniée de produit Les effés indésirales proriaisée, aniée par classes de produit. Les effés indésirales sont présentés par classes de présentés par des services par classes que présentés par classes que présentés par classes de présentés p la substance active ou à l'un des excinients rables sont présentés par classe de sys tème d'organes MedDRA et par fréquence tellie u digalles Mediovik et pal frequente, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/10), 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 disponibles). Iableau 1: Luste des effets médsirables: Classe de système d'organes: Fréquence: Effet indésirable. Infections et infestations: <u>Très fréquent</u>: Infections et voies respiratoires. <u>Peu fréquent</u>: Infections da Herpes simple. <u>Peu fréquent</u>. Bermatophytoses. <u>Peu fréquent</u>. Gastro-entérite. <u>fréquent</u>: Hypersensibilité. <u>Peu fréquent</u> Anaphylaxie. <u>Affections du système ner</u> <u>veux: Fréquent</u>. Céphalée. <u>Affections gastro</u> tions de la peau et du tissus sous-cutané Peu fréquent: Urticaire. Peu fréquent: Rash Affections musculo-squelettiques et sys-témiques: <u>Fréquent</u>: Arthralgie. **Troubles** généraux et anomalies au site d'ad nistration: Fréquent: Réactions au sit d'injection. Investigations: <u>Fréquent</u>: Aug mentation des transaminases. <u>Peu fréquent</u> Diminution du nombre de neutrophiles Diminution du nombre de neutrophiles Description de ceitans effets indépsiables Augmentation des transaminases Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase Ill sur le rhumatisme psoriasique, les évenements indésirables de tipe augmentation des transaminases (comprenant augmenta-tion de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, augmentation d' enzymes hépatiques, aug-mentation des transaminases, anomalies mentation des transaminases, anomalies mentation des transaminases, anomalie des tests de la fonction hépatique, hyper-transaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traité 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 indésil'augmentation des transl'augmentation des trans-minases n'à pas augmenté par année de traitement sous guselkumab. La plupart des augmentations de trans-aminase étaient < 3 x LSNL Dans la plupart des cas, l'augmentation des transa

- á		BE		
S	Tremfya	PP incl. 6% TVA	Actif	VIP0
-	100 mg – 1 seringue préremplie	1984.43 €	12,10 €	8 UU €
L	100 mg – 1 stylo prérempli	1304,43 €	12,10 €	0,00 €
٠.				

HIIX PP incl 3% VAT 1928.26 €

de phase III sur le psoriasis, 0.7 % des

injections de Tremfya et 0,3 % des injec-tions de placebo ont été associées à des

tions de placebo ofi été associes à des réactions au sité d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 264, 0,4 % des injections de Tremityo ent été associées à des réactions au sité d'injection. Ces réactions au sité d'injection délaient jéréralement de sévirité légire à modèrie, aucune rétait grave, et une seule a conduit l'arrêt du traitement par l'emyfa. Lors de deux études cliniques de phase Ill sur chumatisme proprissions insurious à la

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 étail

faible et légèrement plus élevé dans les

groupes Tremfya que dans le groupe pla

ebo; 5 patients (1,3 %) dans le groupe remfva toutes les 8 semaines. 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le

l'ensemble, le taux d'iniections associées

à des réactions au site d'injection observé

pendant la période contrôlée versus pla-

cebo des études cliniques sur le rhuma

tisme osoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le nsoriasis. Immunogénicité: l'immun nicité de Tremfya a été évaluée à l'aide

d'une méthode sersible de dosage immu-moligique, luiteraite au biométicament. D'apris les analyses des études proides de phase III entre es auprès de patients atteint de poraises et de de patients atteint de poraises et de mumatisme posisisque, 5 % n. — 145) des patients traités de parients por dé-popé des anticorps anti-médicament sur une durés de traitement allant jusqui à 52 semaines. Parmi les patients yant développé des anticorps anti-médicament, province 8 % n. — 12 prisentalent de l'aprise des province 8 % n. — 12 prisentalent de l'aprise des provinces 8 % n. — 12 prisentalent de l'aprise des provinces 8 % n. — 12 prisentalent de l'aprise des provinces 8 % n. — 12 prisentalent de l'aprise de l'aprise des provinces de l'aprise de l

environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutrali-sants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses poolées de phase III, parmi les

patients atteints de psoriasis, environ 15 % des patients traités par Tremfya ont

15 % des patients traifes par lemily out developpé de anticops anti-nédica-ment sur une durée de traitement allant jusqu'à 20 d'annaines. Parmi les patients ayant développé de anticops anti-méticament, environ 5 % présentaient des anticorps qualifisé de metrilassirés de matrica-sar 1000 par la comment de la patient traités par l'emily. La présence d'arti-cops anti-médicament n'a pas sé à asso-cie à une réduction de l'éflaccité ou à la survenue de réactions au sité n'ignetion. Déclaration des éfféts indésirables sur

Déclaration des effets indésirables sus-pectés: La déclaration des effets indési-

rables suspectés après autorisation du

médicament est importante. Elle permet

une surveillance continue du rannor

indésirable suspecté via : **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des pro-

duits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site

internet: www.nothierunerHeindesirable.be.
e-mail: adr@afmps.be_Luxembourg:
Centre Régional de Pharmacorigilance
de Nancy, Bătiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de
Nancy - Höpfatux de Brabois, Rue du
Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY
CEDEX, FBi: (+33) 8 8 3 6 5 0 8 5 / 87,
mail: correlletion account for Missettine
Universities

e-mail: crpv@chru-nancy.fr_Ou Direction

de la Santé. Division de la Pharmacie et

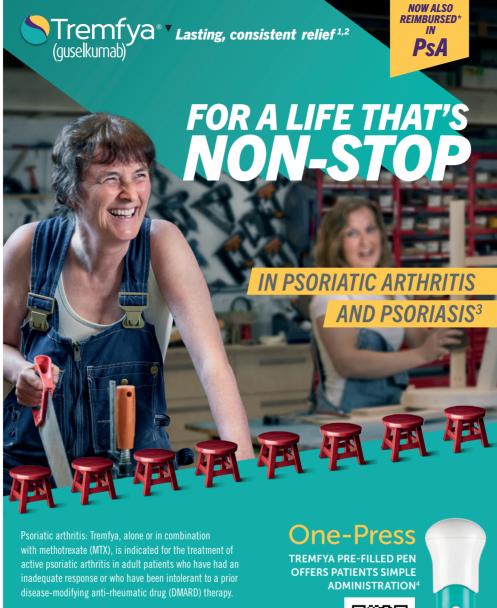
des Médicaments, 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél.: (+352)

2478 5592, e-mail: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-

internet: www.notifieruneffet

réfice/risque du médicament. Les pro fessionnels de santé déclarent tout effet

Dans la plupart des cas, L'augmentation des transmisses de fait transitoire et n'a pas entrainé l'arrêt du traitement. Diminution du nombre de neutrophiles Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme postrasique, l'évienement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquement dans le propue traité par Termifya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'évienement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquement dans le propue placebo (0 %). En un an, l'évienement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles sapeurs a été légère, transitione, on associée à une infection et n'a pas entrainé d'arrêt du traitement. Castro-entrême Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études ciniques de place III sur le positissis, des gastro-entrêmes sont surreuses plus réfigiement dans les groupe traite par l'empt ou (1 %) que dans le groupe placebo (0 %). Sur de la suameir 6,5,5,6 % de lous les aparties traités par l'empt ou rapporte une gastro-entrême controllée de la proposition de la passition de l'arrêt du traitement par l'empt apartie l'arrêt du traitemen la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme osoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le osoriasis. Réactions au sits d'iniection: Lors de deux études clin



Plaque psoriasis: Tremfya is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.

(4,6 %). En un an, les événements indési-rables de tipe augmentation des trans-aninases (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 5 semaines. Sur la base des analyses bibliògiques, la plupart des augmentations des trans-aninases (ALIAT et ASIO) étaient 5 x la limite supérieure de la normale (CINI). Les augm Termén toutes les 4 semaines ou de dans le roir entations des transaminases situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN et > 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le gr limite supérieure de la normale (SSM, Les augmentations des transaminases subtées entre > 3 et s 5 x LSM ét a 5 x LSM ét and tipe tréquentes, surveant plus souvent dans le groupe fromfra butels et s des Somaniess qué dans le s'émans de public et de cannies que dans le propue fermity butels et s Somanies (ablas de 7, Tableau 2, Fréquence de patients présentant une augmentations post-inclusion dans les études ciniques de plase III sur le rhumatisme postraisque. Lesqu'à la semaine 24°. A Fraccho, N. 130°. B. Temépa 100 mg toutes les 8 semaines, N. 93°. — Le montre 100 mg toutes les 8 semaines, N. 93°. — Les manier 100 mg toutes les 8 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 4 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 4 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 4 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 4 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 4 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 4 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 4 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines principal 00 mg toutes les 5 semaines, N. 93°. — Extra principal 00 mg toutes les 5 semaines principal 0 les études cliniques sur le psoriasis, avec une dose de Tremfya toutes les 8 semaines, la fréquence des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT), évaluée sur une période d'un an, a été similaire à celle observée dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique avec une dose de Tremfya toutes les 8 semaines. Sur une période de 5 ans, l'incidence de





EU/17/17/24/001 I seringue préremplie, EU/17/17/24/002 I stylo prérempli, EU/17/17/24/003 2 stylos préremplis, EU/17/17/24/003 2 stylos préremplis, EU/17/17/24/003 2 stylos préremplis, EU/17/17/24/003 2 stylos préremplis EU/17/17/17/24/003 2 styl

1. Griffiths C, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Gusellumab Treatment: Results from the Phase 3 V07AGE 1 Trial. Presented at the Coastal Dermatology Symposium Virtual Meeting Experience October 15–16, 2020. 2. Michnes IB, et al. Efficacy and Salety of Guselkumab, a Monodoral Anthody Specific to the 191-5 Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a These 2 Anandomized Duole-bindly Redect-norbidied Study Conductor in Biologic-raive Patients with Active Psoriatic Arthrists: Presented as poster (PGS1027) at Euler 2021 3. SmPC Trentrya. 4. Farris et al., Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-To-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study. J Dermatology Treatment, 2020 Mar. 31 (2): 152-159

Téléphone: 0800 93 377 • E-mail: janssen@jacbe.jnj.com • Internet: www.janssen.com/belgium



L'Observatoire national de la santé en phase finale de sa constitution

L'«Observatoire suisse de la santé» et «Vers une Belgique en bonne santé» sont deux exemples d'observatoires à l'étranger qui ont fait la preuve qu'un observatoire de la santé peut produire des analyses fiables et indépendantes sur le système de la santé d'un pays.

> Dr Françoise Berthet Chargée de mission Observatoire national de la santé

Au Luxembourg, l'Observatoire national de la santé est issu de la loi du 2 mars 2021 et se trouve actuellement en phase finale de constitution. Il est placé sous l'autorité du ministre ayant la Santé dans ses attributions mais jouit de l'indépendance pour mener ses travaux.

Le règlement grand-ducal du 7 mars 2022 détermine le fonctionnement et l'organisation du conseil des observateurs ainsi que l'indemnisation de ses membres qui n'ont pas le statut d'agent de l'État.

Missions de l'Observatoire

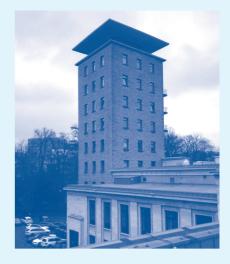
- Évaluer l'état de santé de la population en termes de morbidité et de mortalité, les comportements à risque de la population en améliorant la connaissance de l'information sur les déterminants de la santé et la qualité, l'efficience et l'accessibilité du système de santé et d'identifier les inégalités de santé entre les différents groupes de population.
- Étudier l'évolution et l'adéquation des ressources en professionnels de la santé intervenant au sein du système de santé pour répondre aux besoins sanitaires de la population.

- Publier et diffuser les informations sur l'état de santé de la population et le système de santé résultant de l'évaluation effectuée par l'Observatoire, les résultats des études relatives aux ressources en professionnels de la santé.
- Proposer au ministre les priorités de santé publique visant à améliorer l'état de santé de la population, le système de santé et l'état des ressources en professionnels de la santé.
- Établir la carte sanitaire relative aux établissements hospitaliers et à la planification hospitalière.

Afin de pouvoir exercer ses missions l'Observatoire définira un tableau de bord d'indicateurs, collectera les informations et les données disponibles, réalisera des analyses et élaborera des études ainsi que des rapports.

La plus-value de l'Observatoire réside dans sa capacité à assembler et mettre en perspective des données et indicateurs issus de sources diverses, afin d'apporter un éclairage nouveau sur certaines thématiques de santé, en particulier des thématiques transversales qui ne peuvent être appréhendées qu'à l'aide de croisements de ces informations.

«Les observateurs sont des experts nationaux et internationaux, issus d'horizons variés, intervenant au titre de leur expertise pour définir et accompagner les travaux de l'Observatoire, et en garantir la qualité scientifique.»



A ce jour en effet, les administrations sont habilitées à traiter les données qui relèvent de leurs compétences, mais ces traitements sont le plus souvent réalisés en silos, et les analyses qui en résultent sont limitées; l'Observatoire national de la santé pourra quant à lui réaliser des analyses reposant sur des sets de données et d'informations issues de sources variées, comme des registres, des enquêtes, des données médico-administratives ou encore des données socio-démographiques, permettant de dresser un tableau beaucoup plus riche de la performance de notre système de santé dans sa réponse aux problèmes de santé de la population.

L'Observatoire mettra en place, de façon indépendante et transparente, un tableau de bord d'indicateurs, et mettra le résultat de ses travaux, analyses, recherches, rapports et autres, à la disposition des décideurs, professionnels de santé, usagers du système de santé et grand public, entre autres par le biais d'un site internet.

La loi précise que l'Observatoire travaille en toute indépendance en ce qui concerne ses outils d'observation, ses constats et ses propositions.

L'Observatoire comprendra un conseil des observateurs qui est en voie de constitution. Les observateurs sont des experts nationaux et internationaux,

issus d'horizons variés, intervenant au titre de leur expertise pour définir et accompagner les travaux de l'Observatoire, et en garantir la qualité scientifique.

Ce conseil sera composé de 9 membres effectifs et 9 membres suppléants. Il sera composé d'experts en:

- Épidémiologie
- Santé publique
- Analyse des systèmes de santé
- Gestion de registres
- Études en santé de la population
- Statistiques en santé ou en biostatistique
- Économie de la santé
- Démographie
- Mesures de résultats rapportés par les patients

Chaque observateur sera source de conseils et de support méthodologique, contribuera à l'identification des sources de données, et facilitera l'accès à ces sources, contribuera à la constitution de partenariats et procèdera à une revue critique des rapports et publications.

Le conseil des observateurs donnera son avis sur toutes les questions relevant du domaine de compétence de l'Observatoire que le ministre lui soumet ou dont il se saisit luimême. Dès constitution du Conseil des observateurs, le président de ce conseil pourra être nommé par arrêté grand-ducal, sur proposition du ministre. Il sera le chef hiérarchique du personnel nommé, affecté ou détaché à l'Observatoire national de la santé.

Entretemps, l'Observatoire a commencé à construire son équipe permanente, actuellement composée de 4 personnes dont les profils couvrent l'épidémiologie, la biostatistique, la santé publique, et l'analyse des systèmes de santé.

Information sur www.obsante.lu



Franz Fayot annonce la création à Esch d'un campus dédié exclusivement aux technologies de la santé

Lors de sa visite de travail en Allemagne au cœur de l'écosvstème de la santé digitale en Bavière, le ministre de l'Économie. Franz Fayot, a annoncé la création à Esch-sur-Alzette d'un campus dédié aux technologies de la santé. Le projet, à l'initiative d'investisseurs privés, bénéficiera de la concession d'un droit de superficie du Syndicat intercommunal pour la création, l'aménagement, la promotion et l'exploitation de zones d'activités économiques à caractère régional à Ehlerange (ZARE).

Implanté sur le site du ZARE «A Sommet» sur une surface de près de 2,4 hectares, le campus sera situé entre la House of BioHealth (HoBH), le futur Südspidol du Centre hospitalier Emile Mayrisch (CHEM) et la Cité des sciences de Belval, permettant ainsi un rapprochement géographique entre la recherche, l'innovation et le monde médical partenaires clés d'innovation dans l'écosystème des technologies de la santé.

Health And Lifescience Innovation (HE:AL) Campus

Dénommé «Health And Lifescience Innovation (HE:AL) Campus» (en abrégé: HE:AL Campus), ce projet d'infrastructure d'envergure vise à attirer en premier lieu des entreprises actives dans le domaine des dispositifs médicaux, des dispositifs de diagnostic in vitro, et des outils et services de santé digitale.

Les activités de R&D, d'innovation, de production, tout comme de conseil ou de services du domaine des technologies de la santé, sont également visées.

En répondant aux besoins structurels et en infrastructures d'entreprises relevant de ces secteurs et souhaitant s'établir au Luxembourg, le site contribuera au développement de piliers technologiques indispensables pour





l'implémentation d'une médecine personnalisée, centrée sur l'utilisation des données de santé, grâce à l'intelligence artificielle.

Le secteur des technologies de la santé au Luxembourg regroupe 136 entreprises et emploie près de 1.900 personnes, dont 80% étaient actives dans des structures ne dépassant pas 10 salariés.

La moitié de ces 136 entreprises a moins de 10 ans d'ancienneté. En tant qu'élément clé de la stratégie de diversification de l'économie nationale, le secteur des technologies de la santé au Luxembourg mise en grande partie sur la digitalisation de tous les aspects de la santé et du parcours médical du patient avec comme objectif de soutenir l'émergence de produits et services de santé intelligents axés autour de la médecine personnalisée et digitale.

Un campus «phygital»

Planifié pour démarrer dès 2024, le HE:AL Campus sera «phygital» et am-

bitionne d'allier le monde physique et le monde digital pour améliorer l'expérience utilisateur de ses différents occupants et acteurs, en favorisant leur mise en réseaux ainsi que leur accès à de nouveaux services au niveau local et international.

Représenté par sa présidente Simone Asselborn-Bintz, le ZARE accordera pour la réalisation de ce campus un droit de superficie au porteur de ce projet, à savoir la société Innovation Cluster, représentée par ses administrateurs Jean-Paul Scheuren et Romain Poulles

Lors de la présentation du projet, le ministre de l'Économie, Franz Fayot, a dit: «Suite au succès avéré de la House of BioHealth, le futur HE:AL Campus complètera les infrastructures d'accueil et d'hébergement existantes dans ce domaine et contribuera ainsi davantage au développement du secteur des sciences et technologies de la santé au Luxembourg qui a connu un grand essor ces dernières années. Le ministère de l'Économie a joué pleinement son rôle de facilitateur entre les

investisseurs privés et le ZARE, dont ie remercie les responsables pour leur engagement et leur vision entrepreneuriale dans la réalisation de ce proiet d'avenir prometteur.»

Réactions

La présidente du ZARE, Simone Asselborn-Bintz, a précisé: «En tant qu'aménageur de zones d'activités économiques sur le plan régional, normalement au profit de l'artisanat, de l'industrie légère, du commerce de gros et de la logistique, le syndicat intercommunal ZARE est fier de pouvoir collaborer à nouveau au succès d'un projet d'envergure pour le secteur des technologies de la santé qui va certainement contribuer à la diversification économique sur le plan national.»

Jean-Paul Scheuren, gérant d'Innovation Cluster, a ajouté: «Fort de l'expérience de la House of Biohealth, nous sommes convaincus que ce PPP (Public Private Partnership) sera la clé du succès du HE:AL Campus - chaque partie apportant ses points forts dans le partenariat. HE:AL Campus est un projet hautement ambitieux, mais le Luxembourg a toutes les cartes en main pour devenir un acteur clé de l'innovation dans les sciences de la vie aussi bien au niveau scientifique, qu'aux niveaux économique et démocratique.»

«Le site contribuera au développement de piliers technologiques indispensables pour l'implémentation d'une médecine personnalisée, centrée sur l'utilisation des données de santé, grâce à l'intelligence artificielle.»

Visite du Siemens Healthineers Experience Centre et échanges thématiques

Le programme de la journée comprenait ensuite une visite quidée du ministre de l'Économie et de la délégation qui l'a accompagné à Erlangen du Siemens Healthineers Experience Centre, suivie d'une réunion de travail avec plusieurs hauts responsables de la société. Et enfin, le lendemain, une rencontre entre Franz Fayot et Bernd Montag, CEO de Siemens Healthineers.

Siemens Healthineers AG appartient au groupe Siemens, tout en étant géré de manière indépendante.

Disposant de quartiers généraux à Erlangen, Siemens Healthineers dispose, juste à côté à Forchheim, d'une usine de fabrication d'équipements médicaux pour les hôpitaux et laboratoires d'analyses ainsi que d'un centre de démonstration où sont exposés ses produits et services axés autour de l'imagerie médicale, du diagnostic et des thérapies innovantes appelé le Siemens Healthineers Experience Centre.

Dans le cadre d'une visite guidée de ce centre, la délégation a pu découvrir plus de 50 produits et solutions du portefeuille de Siemens Healthineers qui y sont montrés et que le visiteur peut expérimenter lui-même.

Une des priorités stratégiques de Siemens Healthineers est axée autour de l'utilisation du digital, de l'intelligence artificielle et des données dans les technologies de la santé, pour adresser les besoins du patient et des professionnels de santé.

Les équipements développés sont ainsi intégrés dans un portefeuille de solutions digitales permettant la transformation des parcours de soins pour le patient, l'amélioration de son expérience utilisateur et la digitalisation du système des soins de santé.

Pistes de collaboration en vue

La réunion de travail avait pour but d'identifier les potentielles pistes de collaboration, tant au niveau national qu'européen, entre Siemens Healthineers et l'écosystème luxembourgeois des technologies de la santé.

Après une présentation de 3 outils digitaux clés développés par Siemens Healthineers, les initiatives nationales visant à développer au Luxembourg un écosystème de santé digitale innovant, telles que la participation dans Gaia-X, le supercalculateur Meluxina ou encore la plateforme nationale d'échange de données (PNED), ont été présentées à leur tour.

Les échanges ont principalement porté sur l'utilisation des données et de l'intelligence artificielle dans l'innovation médicale et les technologies de la santé, essentiellement en vue d'apporter des avantages aux citoyens, aux patients et aux professionnels de santé.

La délégation accompagnant le ministre est composée de près de 20 personnes issues du ministère de l'Économie, de la Direction de la santé, du Luxembourg Institute of Health (LIH), de la Caisse nationale de santé (CNS), de l'Université du Luxembourg ainsi que des parties prenantes au projet HE:AL, dont les représentants du ZARE.



Entrevue de Franz Fayot avec le CEO de Siemens **Healthineers**

Le lendemain, le ministre de l'Économie, Franz Fayot, a eu une entrevue avec Bernd Montag, CEO de Siemens Healthineers.

Ensemble, ils ont partagé leur vision de la digitalisation, de manière générale, et dans le domaine de la santé, en particulier. Ils ont échangé à propos des opportunités liées à la digitalisation au profit de la société et de l'économie et confirmé leur attachement conjoint à la compétitivité de l'industrie européenne des technologies médicales, en particulier dans le contexte du Artificial Intelligence Act, actuellement en négociation au niveau européen.

La visite de travail s'est conclue par des présentations et échanges autour du potentiel du recours à l'intelligence artificielle dans les technologies de la santé et de la santé digitale. Parmi les sujets traités figurait notamment la possibilité de mettre en œuvre des outils basés sur l'intelligence artificielle permettant d'extraire une valeur exploitable des données pour de meilleures décisions diagnostiques et thérapeutiques.

Signature d'un accord de collaboration pour le développement de services à valeur ajoutée pour le HE:AL Campus

Lors de la dernière journée de la visite de travail du ministre de l'Économie, Franz Fayot, la délégation luxembourgeoise a rencontré le cluster de santé digitale Medical Valley à Erlangen en Bavière.

L'association Medical Valley European Metropolitan Region Nuremberg (EMN) est un écosystème d'innovation de premier plan au niveau international dans le domaine de la gestion des soins de santé. Elle compte environ 240 membres, issus du monde des affaires (entreprises et investisseurs), de la science, des soins de santé et de la politique et collabore étroitement avec des institutions de recherche en santé de renommée mondiale, afin de trouver ensemble des solutions aux défis que posent les soins de santé d'aujourd'hui et de demain.

La présentation de Medical Valley à la délégation luxembourgeoise a été suivie d'une réunion de travail avec plusieurs acteurs, membres de l'association, portant principalement sur les applications digitales de santé (en allemand: Digitale Gesundheitsanwendungen - DiGA) et la guestion de leur certification à des fins de remboursement par la sécurité sociale. Ainsi, les enseignements de cette rencontre alimenteront une séance de travail fin mars du conseil d'administration de la CNS consacré exclusivement aux Di-GAs, ce qui témoigne de l'intérêt porté au sujet.

Medical Valley et les applications digitales de santé

En décembre 2019, l'Allemagne a introduit dans sa législation la possibilité pour les médecins de prescrire des applications digitales de santé comme outils de soins pour les patients, au même titre que les médicaments. Cette législation permet aussi de faire certifier une application digitale de santé et ainsi pouvoir obtenir

Franz Fayot: «Quand il s'agit d'innover, la collaboration est clé et cela vaut en particulier dans le domaine des technologies de la santé. Aussi, je suis honoré de pouvoir formaliser aujourd'hui notre collaboration avec Medical Valley qui est un acteur de référence au niveau international dans le domaine de la gestion des soins de santé. À travers cet accord, notre ambition est de positionner le Luxembourg comme un acteur clé dans le domaine des technologies de la santé numérique et comme un écosystème de choix pour les entreprises actives dans les applications digitales de santé qui souhaitent accéder aux marchés luxembourgeois et européens.»

Jörg Trinkwalter: «Medical Valley est synonyme d'innovation par la coopération. Par conséquent, nous sommes heureux d'initier un partenariat global avec le Luxembourg. Ce partenariat contribuera au développement d'un véritable marché européen unifié des soins de santé numériques, avec la possibilité d'accélérer la mise sur le marché d'applications médicales et de thérapies numériques. Nous sommes convaincus que la numérisation en général et les thérapies numériques en particulier sont essentielles pour accroître l'efficacité des soins de santé et présentent un grand potentiel économique.» son remboursement par la sécurité sociale, sur base du dossier de certification. L'Allemagne est ainsi le premier pays européen à avoir mis en place un cadre règlementaire complet, allant de la certification au remboursement des applications digitales de santé, que le Luxembourg entend également mettre en place afin de renforcer l'attractivité du secteur des technologies de la santé

En tant qu'initiateur d'un système permettant aux applications digitales de santé de se faire certifier et ainsi pouvoir être remboursées par la sécurité sociale, l'Allemagne sert aujourd'hui de modèle à d'autres pays en Europe, dont le Luxembourg. Medical Valley a joué un rôle clé dans ce contexte, via l'entreprise dmac GmbH, notamment en accompagnant les entreprises désireuses de faire certifier les applications de santé développées par leurs soins.

Accord de collaboration entre le ministère de l'Économie, Medical Valley et dmac GmbH

Le ministre de l'Économie, Franz Fayot, Jörg Trinkwalter et le Prof. Dr. Jürgen Schüttler, membres du conseil d'administration de Medical Valley ont annoncé un accord de collaboration entre le ministère de l'Économie, Medical Valley et dmac GmbH afin d'identifier dans une première phase les besoins spécifiques en matière d'accès au marché pour les entreprises actives dans les applications digitales de santé qui souhaitent accéder aux marchés luxembourgeois et européens avec des produits en phase pré-commerciale, afin d'en faire un facteur d'attractivité pour le HE:AL Campus. ■

Communiqué par: ministère de l'Économie/Medical Valley EMN e.V.

Hospital price (excl. VAT)
Braftovi* 50mg x 28 caps € 596,44
Braftovi* 75mg x 42 caps € 1269,76

BRAFTOVI® + cetuximab

The first and only treatment approved specifically for patients with *BRAF*^{V600E}-mutant mCRC, who have received prior systemic therapy^{1,2}



A BREAKTHROUGH IN OVERALL SURVIVAL

from a Phase 3 trial in BRAF V600E-mutant mCRC3

BRAFTOVI is indicated in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a $BRAF^{V600E}$ mutation, who have received prior systemic therapy.

Median OS was 9.3 months for BRAFTOVI® + cetuximab and 5.9 months for the control arm (HR (95% CI): 0.61 (0.48-0.77)). ORR was 19.5% for BRAFTOVI® + cetuximab and 1.8% for the control arm 1,3



pierrefabre-oncologie.be

References: 1. Braftovi Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament. 2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-1422. 3. Tabernero J et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. J Clin Oncol. 2021;39(4):273-284.





```
▼ 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. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Braftovi 50 mg and 74 mg hard capsules. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION: Braftovi 50 mg hard capsules: Each hard
capsule contains 50 mg of encorafenib. Braftovi 75 mg hard capsules: Each hard capsules contains 75 mg of encorafenib. PhARMACEUTICAL FORM: Hard capsule (capsule). Braftovi 50 mg hard capsules: Orange opaque cap and flesh opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 50mg" on the body. The length of the capsule is approximately 22 mm. Braftovi 75 mg hard capsules: Flesh coloured opaque cap and white opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 75mg" on the body. The length of the capsule is approximately 23 mm.
 THERAPEUTIC INDICATIONS: Encorafenib is indicated in combination with binimetinib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600
mutation (see sections 4.4 and 5.1). Encorafenib is indicated in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy (see sections 4.4 and 5.1 of full SmPC). POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION: Encorafenib treatment should be initiated and supervised under the responsibility of a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. <u>Posology: Melanoma:</u> The recommended dose of encorafenib is 450 mg (six 75 mg
capsules) once daily, when used in combination with binimetinib. Colorectal cancer: The recommended dose of encorafenib is 300 mg (four 75 mg capsules) once daily, when used in
combination with cetuximab. Dose modification: Melanoma: The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary interruption or treatment discontinuation of encorafenib. For information on the posology and recommended dose modifications of binimetinib, see section 4.2 of binimetinib SmPC. Recommended dose modifications for encorafenib
when used in combination with binimetinib in melanoma indication: Starting dose: 450 mg once daily- 1st dose reduction: 300 mg once daily- 2st dose reduction: 200 mg once daily-
Subsequent modification: There are limited data for dose reduction to 100 mg once daily. Encorafenib should be permanently discontinued if patient is unable to tolerate 100 mg once daily.
Administration of encorafenib at a dose of 450 mg once daily as a single agent is not recommended. If binimetinib is temporarily interrupted, encorafenib should be reduced at 300 mg once daily during the time of binimetinib dose interruption (see section 4.2 of binimetinib Summary of Product Characteristics [SmPC]) as encorafenib is not well tolerated at the dose of 450 mg
as a single agent. If binimetinib is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued. If encorafenib is temporarily interrupted, binimetinib should be interrupted. If encorafenib is
 permanently discontinued, then binimetinib should be discontinued. If treatment-related toxicities occur, then encorafenib and binimetinib should be dose reduced, interrupted or discontinued.
Dose modifications are necessary for binimetinib only (adverse reactions primarily related to binimetinib) for the following: retinal pigment epithelial detachment (RPED), retinal vein occlusion (RVO), interstitial lung disease/pneumonitis, cardiac dysfunction, creatine phosphokinase (CK) elevation and rhabdomyolysis, and venous thromboembolism (VTE). If one of these toxicities
 occurs, see section 4.2 of binimetinib SmPC for dose modification instructions for binimetinib. Colorectal cancer: The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary
interruption or treatment discontinuation of encorafenib. For information on the posology and recommended dose modifications of cetuximab, see section 4.2 of cetuximab SmPC.

Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with cetuximab in CRC indication: Starting dose: 300 mg once daily -1st dose reduction: 225 mg once daily -2st dose reduction: 150 mg once daily -1 fencorafenib is permanently discontinued, cetuximab should be discontinued. If cetuximab is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued.
Melanoma and colorectal cancer: For new primary cutaneous malignancies: No dose modifications are required for encorafenib. For new primary non-cutaneous RAS mutation-positive
malignancies: it should be considered to discontinue encorafenib permanently. Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in
combination with cetuximab for selected adverse reactions. Cutaneous reactions: Grade 2: Encorafenib should be maintained. If rash worsens or does not improve within 2 weeks with
treatment, encorafenib should be withheld until Grade 0 or 1 and then resumed at the same dose. - Grade 3: Encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and resumed at the
 same dose if first occurrence, or resumed at a reduced dose if recurrent Grade 3. - Grade 4: Encorafenib should be permanently discontinued. Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
(PPES): Grade 2: Encorafenib should be maintained and supportive measures such as topical therapy should be instituted. If not improved despite supportive therapy within 2 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and treatment should be resumed at same dose level or at a reduced dose. - Grade 3: Encorafenib should be withheld, supportive
measures such as topical therapy should be instituted, and the patient should be reassessed weekly. Encorafenib should be resumed at same dose level or at a reduced dose level when
improved to Grade 0 or 1. Uveitis including iritis and iridocyclitis: Grade 1-3: If Grade 1 or 2 uveitis does not respond to specific (e.g. topical) ocular therapy or for Grade 3 uveitis, encorafenib
should be withheld and ophthalmic monitoring should be repeated within 2 weeks. If uveitis is Grade 1 and it improves to Grade 0, then treatment should be resumed at the same dose. If uveitis is Grade 2 or 3 and it improves to Grade 0 or 1, then treatment should be resumed at a reduced dose. If not improved within 6 weeks, ophthalmic monitoring should be repeated and encorafenib
 should be permanently discontinued. - Grade 4: Encorafenib should be permanently discontinued and a follow up with ophthalmologic monitoring should be performed. QTc Prolongation:
GTCF > 500 ms and change \leq 60 ms from pre-treatment value: Encorafenib should be withheld (see monitoring in section 4.4 of full SmPC). Encorafenib should be discontinued if more than one recurrence. - QTcF>500 ms and increased by >60 ms from pre-treatment values: Encorafenib should be permanently discontinued (see monitoring in section 4.4 of full SmPC). Liver laboratory abnormalities: Grade 2 (aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) >3x \leq5x upper limit of
normal (ULN)): Encorafenib should be maintained. If no improvement within 4 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 or to pre-treatment/baseline levels and
then resumed at the same dose. - First occurrence of Grade 3 (AST or ALT >20 ULN): Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. - First occurrence of Grade 4 (AST or ALT >20 ULN): Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib should be
permanently discontinued. Or, encorafenib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 (AST or ALT > 5x ULN and blood bilirubin > 2x ULN): It should be considered to
permanently discontinue encorafenib. - Recurrent Grade 4 (AST or ALT > 20 ULN): Encorafenib should be permanently discontinued. <sup>a</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria
permanently discontinue encoratenilo. - Recurrent Grade 4 (AS) or AL) 20 ULN): Encoratenilo snoulo de permanently discontinued. "National Cancer institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. Recommended dose modifications for encorafenilo when used in combination with binimetinilo or in combination with cetuximab for other adverse reactions: Recurrent or intolerable Grade 2 adverse reactions / First occurrence of Grade 3 adverse reactions: Encorafenilo should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade
O or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. - First occurrence of any Grade 4 adverse reaction:
Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. Or, encorafenib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 adverse reactions: Permanent discontinuation of encorafenib should be considered. -
 Recurrent Grade 4 adverse reactions: Encorafenib should be permanently discontinued. Duration of treatment: Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the
development of unacceptable toxicity. Missed doses: If a dose of encorafenib is missed, the patient should only take the missed dose if it is more than 12 hours until the next scheduled dose.
Vomiting: In case of vomiting after administration of encorafenib, the patient should not take an additional dose and should take the next scheduled dose. Special populations: Elderly patients:
No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2 of full SmPC). Hepatic impairment: Patients with mild to severe hepatic impairment may have increased
 encorafenib exposure (see section 5.2 of full SmPC). Administration of encorafenib should be undertaken with caution at a dose of 300 mg once daily in patients with mild hepatic impairment
(Child Pugh Class A). No dosing recommendation can be made in patients with moderate (Child Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment. Renal impairment: No dose
adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment based on a population pharmacokinetics (PK) analysis. There are no clinical data with encorafenib in patients with severe renal impairment. Therefore, the potential need for dose adjustment cannot be determined. Encorafenib should be used with caution in patients with severe renal impairment (see
 sections 4.4 and 5.20f full SmPC). Paediatric population: The safety and efficacy of encorafenib have not yet been established in children and adolescents. No data are available. Method of
administration: Braftovi is for oral use. The capsules are to be swallowed whole with water. They may be taken with or without food. The concomitant administration of encorafenib with grapefruit juice should be avoided (see sections 4.4 and 4.5 of full SmPC). CONTRAINDICATIONS: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. UNDESIRABLE EFFECTS: Summary of safety profile: The safety of encorafenib (450 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 274 patients with BRAF
V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the pooled Combo 450 population), based on two Phase II studies (CMEK162X2110 and CLGX818X2109) and one
Phase III study (CMEK162B2301, Part 1). At the recommended dose (n = 274) in patients with unresectable or metastatic melanoma, the most common adverse reactions (≥25%) occurring in patients treated with encorafenib administered with binimetinib were fatigue, nausea, diarrhoea, vomiting, retinal detachment, abdominal pain, arthralgia, blood CK increased and myalgia. The
safety of encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 257 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic
melanoma (hereafter referred to as the Combo 300 population), based on the Phase III study (CMEK162B2301, Part 2). The most common adverse reactions ($25%) occurring in patients
treated with encorafenib 300 mg administered with binimetinib were fatigue, nausea and diarrhoea. The encorafenib single agent (300 mg orally once daily) safety profile is based on data from 217 patients with unresectable or metastatic BRAF V600-mutant melanoma (hereafter referred to as the pooled encorafenib 300 population). The most common adverse drug reactions
(ADRs) (>25%) reported with encorafenib 300 were hyperkeratosis, alopecia, PPES, fatigue, rash, arthralgia, dry skin, nausea, myalgia, headache, vomiting and pruritus. The safety of
encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with cetuximab (dosed as per its SmPC) was evaluated in 216 patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer, based
on the phase III study ARRAY-818-302. The most common ADRs ($\geq 5\%) reported in this population were: fatigue, nausea, diarrhoea, dermatitis acneiform, abdominal pain, arthralgia/musculoskeletal pain, decreased appetite, rash and vomiting. The rate of all study drug discontinuation due to any adverse reaction was 1.9 \% in patients treated with encorafenib 300 mg in
combination with cetuximab. <u>Iabulated list of adverse reactions</u>: Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and the following frequency convention: very common (\approx 1/100, common (\approx 1/100, tocommon (\approx 1/100, uncommon (\approx 1/100, uncommon (\approx 1/100, uncommon (\approx 1/100, tocommon (\approx 1/100), and known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. ADVERSE REACTIONS: Encorafenib single agent 300 mg (n = 217): Neoplasms benign, malignant and unspecified: Very common: Skin papilloma*; Melanocytic nevus-Common: cuSCC *; New Primary Melanoma*- Uncommon: Basal cell carcinoma. Immune system disorders:
 Common: Hypersensitivity<sup>b</sup>. Metabolism and nutrition disorders: Very common: Decreased appetite-Psychiatric disorders: Very common: Insomnia. Nervous system disorders: Very common:
Headache'; Neuropathy peripheral'; Dysgeusia'- Common: Facial paresis's. Eye disorders: Uncommon: Facial paresis's. Cardiac disorders: Very common: Nausea; Vomiting'; Constipation- Uncommon: Pancreatitis'. Skin and subcutaneous tissue disorders: Very common: PPES; Hyperkeratosis'; Rash';
Dry skin'; Pruritus'; Alopecia'; Erythema '; Skin hyperpigmentation' - Common: Dermatitis acneiform'; Skin exfoliation'; Photosensitivity'. Musculoskeletal and connective tissue disorders: Very common: Arthralgia'; Myalgia'; Pain in extremity; Back pain - Common: Arthritis '. Renal and urinary disorders: Common: Renal failure '. General disorders and administration site conditions: Very common: Frizantique '; Pyrexia'. Investigations: Very common: Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased' - Common: Transaminase increased'; Blood creatinine increased'. Lipase increased - Uncommon: Amylase increased. Encorafenib 450 mg in combination with binimetinib (n = 274): Neoplasms benign, malignant and unspecified: Common: cuSCC'; Basal
cell carcinoma*; Skin papilloma*. Blood and lymphatic system disorders: Very common: Anaemia. Immune system disorders: Common: Hypersensitivity<sup>b</sup>. Nervous system disorders: Very
common: Neuropathy peripheral*; Dizziness*; Headache*- Common: Dysgeusia*- Uncommon: Facial paresis*. Eye disorders: Very common: Visual impairment*; RPED *- Common: Uveitis *. Cardiac disorders: Common: LVDh. Vascular disorders: Very common: Haemorrhage; Hypertension * - Common: VTEl. Gastrointestinal disorders: Very common: Nausea; Vomiting*; Constipation; Abdominal pain*; Diarrhoea* - Common: Colitis *-Uncommon: Pancreatitis*. Skin and subcutaneous tissue disorders: Very common: Hyperkeratosis*; Rash*; Dry skin*; Pruritus*;
 Alopecia*-Common: Dermatitis acneiform*; PPES; Erythema*; Panniculitis*; Photosensitivity*. Musculoskeletal and connective tissue disorders: Very common: Arthralgia*; Muscular disorders/
Myalgiai, Pain in extremity; Back pain- Uncommon: Rhabdomyolysis. Renal and urinary disorders: Common: Renal failure *. General disorders and administration site conditions: Very common: Fatigue*; Pyrexia*; Peripheral oedema*. Investigations: Very common: Blood creatine phosphokinase increased; Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased*; Transaminase increased*- Common: Blood alkaline phosphatase increased; Blood creatinine increased*; Amylase increased. Encorafenib 300 mg in combination with cetuximab (n = 216):
Neoplasms benign, malignant and unspecified: Very common: Melanocytic naevus - Common: cuSCC®; Skin; papilloma*; New Primary Melanoma*- Uncommon: Basal cell carcinoma. Immune
system disorders: Common: Hypersensitivity<sup>b</sup>. Metabolism and nutrition disorders: Very common: Decreased appetite. Psychiatric disorders: Very common: Insomnia. Nervous system disorders: Very common: Neuropathy peripheral*; Headache*- Common: Dizziness*; Dysgeusia. Cardiac disorders: Common: Supraventricular tachycardiad*. Vascular disorders: Very common:
Haemorrhage!. Gastrointestinal disorders: Very common: Nausea; Vomiting; Constipation; Abdominal pain*; Diarrhoea*- Uncommon: Pancreatitis*. Skin and subcutaneous tissue disorders:
Very common: Dermatitis acneiform*; Rash*; Dry skin*; Pruritus*- Common: Skin; Hyperpigmentation; PPES; Hyperkeratosis*; Alopecia; Erythema*- Uncommon: Skin exfoliation*. Musculoskeletal
and connective tissue disorders: Very common: Arthralgia/Musculoskeletal pain*; Myopathy/Muscular disorder*; Pain in extremity; Back pain. Renal and urinary disorders: Common: Renal failure *. General disorders and administration site conditions: Very common: Fatigue*; Pyrexia*. Investigations: Common: Blood creatinine increased*; Transaminase increased*- Uncommon:
 Amylase increased; Lipase increased. *composite terms which included more than one preferred term. a includes, but not limited to, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. b includes,
but not limited to, angioedema, drug hypersensitivity, hypersensitivity vasculitis, urticaria and anaphylactic reaction. c includes facial nerve disorder, facial paralysis, facial
```

paresis. dincludes but not limited to extrasystoles and sinus tachycardia. eincludes erythema, generalised erythema, plantar erythema. fincludes dermatitis exfoliative, skin exfoliation exfoliative rash. ⁹ includes myalgia, muscle fatigue, muscle injury, muscle spasm, muscle weakness. ^h includes left ventricular dysfunction, ejection fraction decreased, cardiac failure and ejection fraction abnormal. ¹ includes haemorrhage at various sites including cerebral haemorrhage. ¹ includes, but not limited to, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, embolism, thrombophlebitis, thrombophlebitis superficial and thrombosis. * includes colitis, colitis ulcerative, enterocolitis and proctitis. 1 includes myalgia, muscular weakness, muscle spasm, muscle injury, myopathy, myositis. "includes, but not limited to, fluid retention, peripheral oedema and localised oedema. When encorafenib was used at a dose of 300 mg once daily in combination with binimetinib 45 mg twice daily (Combo 300) in study CMEK162B2301-Part 2, the frequency category was lower compared to the pooled Combo 450 population for the following adverse reactions: anemia, peripheral neuropathy, haemorrhage, hypertension, pruritus (common); and colitis, increased amylase and increased lipase (uncommon). Description of selected adverse reactions: Cutaneous malignancies: Cutaneous squamous cell carcinoma: Melanoma: In the pooled Combo 450 population, cuSCC including keratoacanthomas was observed in 3.3% (9/274) of patients. The median time to onset of the first event of cuSCC (all grades) was 6.5 months (range 1.0 to 22.8 months). In the pooled encorafenib 300 population, cuSCC was reported in 7.4% (16/217) patients. For patients in the Phase III study (CMEK162B2301) who developed cuSCC, the median time to onset of the first event of cuSCC (all grades) was 2.3 months (range 0.3 to 12.0 months). Colorectal cancer: In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, cuSCC including keratoacanthoma was observed in 1.4% (3/216) of patients. The times to first event of cuSCC (all grades) were 0.5, 0.6 and 3.6 months for these 3 patients. New primary melanoma: Melanoma: In the pooled encorafenib 300 population, new primary melanoma events occurred in 4.1% of patients (9 /217) and was reported as Grade 1 in 1.4% (3/217) of patients, Grade 2 in 2.1% (4/217) of patients, Grade 3 in 0.5% (1/217) of patients and Grade 4 in 0.5% (1/217) of patients. Colorectal cancer: In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, new primary melanoma events occurred in 1.9% of patients (4/216) and were reported as Grade 2 in 0.9% (2/216) of patients and Grade 3 in 0.9% (2/216) of patients. Ocular events: Melanoma: In the pooled Combo 450 population, uveitis was reported in 4.4% (12/274) of patients, and was Grade 1 in 0.4% (1/274), Grade 2 in 3.6% (10/274) and Grade 3 in 0.4% (1/274). Visual impairment, including blurred vision and reduced visual acuity, occurred in 21.5% (59/274) of patients. Uveitis and visual impairment were generally reversible. RPED occurred in 29.6% (81/274) of patients, most of them had Grade 1-2 and 1.8% (5/274) had Grade 3 events. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, RPED was observed in 12.5% (32/257) of patients with 0.4% (1/257) Grade 4 event. Left ventricular dysfunction: LVD was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC). Haemorrhage: Melanoma: Haemorrhagic events were observed in 17.9% (49/274) of patients in the pooled Combo 450 population. Most events were Grade 1 or 2 (14.6%) and 3.3% were Grade 3-4 events. Few patients required dose interruptions or dose reductions (0.7% or 2/274). Haemorrhagic events led to discontinuation of treatment in 1.1% (3/274) of patients. The most frequent haemorrhagic events were haematuria in 3.3% (9/274) of patients, rectal haemorrhage in 2.9% (8/274) and haematochezia in 2.9% (8/274) of patients. Fatal gastric ulcer haemorrhage, with multiple organ failure as a concurrent cause of death, occurred in one patient. Cerebral haemorrhage was reported in 1.5% (4/274) of patients, with fatal outcome in 3 patients. All events occurred in the setting of new or progressive brain metastases. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, haemorrhagic events were observed in 6.6% (17/257) of patients and were Grade 3-4 in 1.6% (4/257) of patients. Colorectal cancer; Haemorrhagic events were observed in 21.3% (46/216) of patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab; 1.4% (3/216) of patients were Grade 3 events and one fatal case was reported. Dose interruptions or dose reductions were required in 1.9% (4/216) of patients. Haemorrhagic events led to treatment discontinuation in 1 patient (0.5%). The most frequent haemorrhagic events were epistaxis in 6.9% (15/216) of patients, haematochezia in 2.8% (6/216), rectal haemorrhage in 2.8% (6/216) of patients and haematuria in 2.8% (6/216) of patients. *Hypertension:* Hypertension was reported when encorafenib was used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC). *Venous thromboembolism:* VTE was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC). *Pancreatitis:* <u>Melanoma:</u> In the pooled Combo 450 population, pancreatic enzyme elevation, mostly asymptomatic, was reported. Amylase and lipase elevations were reported in 3.3% (9/274) and 5.1% (14/274) of patients, respectively. Pancreatitis was reported in 0.7% (2/274) of patients. Both patients experienced Grade 3 events. Pancreatitis led to dose interruption in (0.4 %) 1/274 of patients. Colorectal cancer: In the population treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, pancreatitis grade 3 with lipase and amylase increased events were reported in 1 patient (0.5%) and led to dose interruption. Dermatologic reactions: Rash: Melanoma: In the pooled Combo 450 population, rash occurred in 19.7% (54/274) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 0.7% (2/274) of patients. Rash led to discontinuation in 0.4% (1/274) patients and to dose interruption or dose modification in 1.1% (3/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, rash was reported in 43.3% (94/217) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 4.6% (10/217) of patients. Rash led to discontinuation in 0.5% (1/217) of patients and to dose interruption or dose modification in 7.4% (16/217) of patients. <u>Colorectal cancer:</u> In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, rash occurred in 30.6% (66/216) of patients. Most events were mild, with Grade 3 event reported in 0.5% (1/216) of patients. Rash led to dose interruption in 0.5% (1/216) of patients. <u>Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES):</u> <u>Melanoma:</u> PPES was reported in 6.2% (17/274) of patients in the pooled Combo 450 population. All the PPES adverse reactions were either Grade 1 (3.3%) or Grade 2 (2.9%). Dose interruption or dose modification occurred in 1.1% (3/274) of patients. In the Combo 300 arm in Part 2 of the pivotal study, PPES was observed in 3.9% (10/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, PPES was reported in 51.6% (112/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 12.4% (27/217) of patients, Grade 2 in 26.7% (58/217) and Grade 3 in 12.4% (27/217) of patients. PPES led to discontinuation in 4.1% (9/217) of patients and to dose interruption or dose modification in 23.0% (50/217) of patients. Colorectal cancer: In the population treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, PPES was reported in 5.1% (11/216) of patients. Most of PPES adverse reactions were either Grade 1 in 3.7 % (8/216). Grade 2 events were reported in 0.9% (2/216) of patients, and Grade 3 in 0.5% (1/216) of patients. No dose interruption, dose modification or treatment discontinuation was required. <u>Dermatitis acneiform: Melanoma:</u> Dermatitis acneiform was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib (see section 4.8 of binimetinib SmPC). <u>Colorectal cancer:</u> In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, dermatitis acneiform occurred in 33.3% (72/216) of patients and was mostly Grade 1 (25.5% (55 /216) of patients), or 2 (6.9% (15 /216) of patients). Dose reduction or interruption was reported in 2.3 % (5/216) of patients. No treatment discontinuation was reported. Dermatitis acneiform was generally reversible. *Photosensitivity: Melanoma:* In the pooled Combo 450 population, photosensitivity was observed in 4.0% (11/274) of patients. Most events were Grade 1-2, with Grade 3 reported in 0.4% (1/274) of patients and no event led to discontinuation. Dose interruption or dose modification was reported in 0.4% (1/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, photosensitivity was reported in 4.1% (9/217) of patients. All events were Grade 1-2. No event required discontinuation, dose modification or interruption. Facial paresis: Melanoma: In the pooled Combo 450 population, facial paresis occurred in 0.7% (2/274) of patients including Grade 3 in 0.4% (1/274) of patients. The events were reversible, and no event led to treatment discontinuation. Dose interruption or modification was reported in 0.4% (1/274) of patients. In the pooled encorafenib 300 population, facial paresis was observed in 7.4% (16/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 2.3% (5/217); Grade 2 in 3.7% (8/217) and Grade 3 in 1.4% (3/217) of patients. The median time to onset of the first event of facial paresis was 0.3 months (range 0.1 to 12.1 months). Facial paresis was generally reversible and led to treatment discontinuation in 0.9% (2/217). Dose interruption or modification was reported in 3.7% (8/217) and symptomatic treatment including corticosteroids was reported in 5.1% (11/217) of patients. CK elevation and rhabdomyolysis: CK elevation and rhabdomyolysis occurred when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC). Renal dysfunction: Melanoma: In the pooled Combo 450 population, mild, mostly Grade 1, asymptomatic blood creatinine elevation was noted in 6.2% (17/274) of patients treated with the Combo 450 mg. The incidence of Grade 3 or 4 elevation was 0.7% (2/274). Renal failure events, including acute kidney injury and renal impairment, were reported in 3.3% (9/274) patients treated with encorafenib and binimetinib with Grade 3 or 4 events in 2.2% (6/274) of patients. Renal failure was generally reversible with dose interruption, rehydration and other general supportive measures. Colorectal cancer: Blood creatinine elevation was reported in 2.8% (6/216) of patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab. All were mild except one event of Grade 4. Renal failure events were Grade 3 or 4 and reported as acute kidney injury in 1.9% (4/216) of patients and renal failure in 0.5% (1/216) of patients. Liver laboratory abnormality: Melanoma: The incidences of liver laboratory abnormalities reported in the pooled Combo 450 population are: Increased transaminases: 15.7% (43/274) overall - Grade 3-4: 5.5% (15/274). Increased GGT: 14.6% (40/274) overall – Grade 3-4: 8.4% (23/274). In Study CMEKI62B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, the incidence of liver laboratory abnormalities was: Increased transaminases: 13.2% (34/257) overall – Grade 3-4: 5.4% (14/257). Increased GGT: 14.0% (36/257) overall – Grade 3-4: 4.7% (12/257). Colorectal cancer: The incidence of increased transaminases in patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab was 8.8% (19/216) of patients, with Grade 3 in 1.4% (3/216) of patients. Gastrointestinal disorders: Melanoma: In the pooled Combo 450 population, diarrhoea was observed in 38% (104/274) of patients and was Grade 3-4 in 3.3% (9/274) patients. Diarrhoea led to treatment discontinuation in 0.4% of patients and to dose interruption or dose modification in 4.4% of patients. Constipation occurred in 24.1% (66/274) of patients and was Grade 1 or 2. Abdominal pain was reported in 27.4% (75/274) of patients and was Grade 3 in 2.6% (7/274) patients. Nausea occurred in 41.6% (114/274) with Grade 3 or 4 observed in 2.6% (7/274) of patients. Vomiting occurred in 28.1% (77/274) of patients with Grade 3 or 4 reported in 2.2% (6/274) of patients. In Study CMEKI62B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, nausea was observed in 27.2% (70/257) of patients and was Grade 3 in 1.6% (4/257) of patients. Vomiting occurred in 15.2% (39/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. Diarrhoea occurred in 28.4% (73/257) of patients with Grade 3 reported in 1.6% (4/257) of patients. Colorectal cancer: In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, diarrhoea was observed in 38.4% (83/216) of patients and was Grade 3 in 2.8% (6/216) of patients. Diarrhoea led to treatment discontinuation in 0.5% (1/216) of patients and to dose interruption or dose modification in 3.7% (8/216) of patients. Abdominal pain was reported in 36.6% (79/216) of patients and was Grade 3 in 5.1% (11/216) of patients. Nausea occurred in 38.0% (82/216) of patients with Grade 3 observed in 0.5% (1/216) of patients. Vomiting occurred in 27.3% (59/216) of patients with Grade 3 reported in 1.4 % (3/216) of patients. Constipation occurred in 18.1% (39/216) of patients and was Grade 1 or 2. Gastrointestinal disorders were typically managed with standard therapy. Anaemia: Melanoma: In the pooled Combo 450 population, anaemia was reported in 19.7% (54/274) of patients; 4.7% (13/274) patients had a Grade 3 or 4. No patients discontinued treatment due to anaemia, 1.5% (4/274) required dose interruption or dose modification. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, anaemia was observed in 9.7% (25/257) of patients with Grade 3-4 reported in 2.7% (7/257) patients. Headache: Melanoma: In the pooled Combo 450 population, headache occurred in 21.5% (59/274) of patients, including Grade 3 in 1.5% (4/274) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, headache was reported in 12.1% (31/257) of patients and was Grade 3 in 0.4% (1/257) of patients. <u>Colorectal cancer</u>. In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, headache occurred in 20.4% (44/216) of patients and was Grade 1 or 2. <u>Fatigue: Melanoma</u>: In the pooled Combo 450 population, fatigue occurred in 43.8% (120/274) of patients including Grade 3 in 2.9% (8/274) of patients. In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, fatigue was observed in 33.5% (86/257) of patients with 1.6% (4/257) Grade 3-4 events. Colorectal cancer: In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, fatigue was reported in 56.9% (123/216) of patients including Grade 3 in 7.9% (17/216) of patients. Special populations: Elderly: Melanoma: In patients treated with Combo 450 (n = 274), 194 patients (70.8%) were <65 years old, 65 patients (23.7%) were 65 -74 years old and 15 patients (5.5%) were aged > 75. No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly patients (\geq 65) and younger patients. The proportions of patients experiencing adverse events (AE) and serious adverse events (SAE) were similar in patients aged <65 years and those aged ≥65 years. The most common AEs reported with a higher incidence in patients aged ≥ 65 years compared to patients aged < 65 years included diarrhoea, pruritus, GGT and blood phosphatase alkaline elevation. <u>Colorectal cancer</u>: In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab (n=216), 134 patients (62%) were < 65 years old, 62 patients (28.7%) were 65-74 years old and 20 patients (9.3%) were aged \geq 75. The most common AEs reported with a higher incidence in patients aged \geq 65 years compared to patients aged < 65 years included, anaemia, asthenia, decreased appetite and dyspnoea. In both melanoma and colorectal cancer populations, due to a very small number of patients treated in the age subgroup of patients aged > 75 years, differences in the incidence of AEs compared to patients aged < 75 years could not be assessed. 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 **Belgium**: Federal Agency for Medicines and Health Products, Vigilance Division, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles; Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou; Website: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be. Luxembourg: Regianal Center of Pharmacovigilance of Nancy, Molecular Biology and Biopathology Building (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX; Tel: (+33) 3 83 65 60 85 / 87; Fax: (+33) 3 83 65 61 33; E-mail: crpv@chru-nancy.fr or Health Division, Pharmacy and Medicines Division, 20, Rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm; Tél: : (+352) 2478 5592; E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu; Link for the form: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-mediciaments.htm. MARKETING AUTHORISATION HOLDER: Pierre Fabre Médicament, Les Cauquillous, 81500 Lavaur, France. MARKETING AUTHORISATION: NUMBER(S): Braftovi 50 mg hard capsules; EU/1/18/1314/001 28 hard capsules; EU/1/18/1314/003 112 hard capsules. <u>Braftovi 75 mg hard capsules</u>: EU/1/18/1314/002 42 hard capsules ; EU/1/18/1314/004 168 hard capsules. **DELIVERY MODE**: Prescription medicine. **DATE OF REVISION OF THE TEXT**: 01/2022. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.





Prise en charge multidisciplinaire des maladies inflammatoires: l'expérience liégeoise

Le 18 novembre dernier, le Dr Clio Ribbens et le Pr Edouard Louis (CHU de Liège) étaient conviés à Luxembourg, à l'initiative des laboratoires Pfizer, pour présenter les points de vue respectifs du rhumatologue et du gastro-entérologue sur la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires.

Pr Louis: «Dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), l'objectif thérapeutique est aujourd'hui, à l'instar de ce qui se fait déjà en rhumatologie, le «treat to target». Avec deux grands objectifs: la qualité de vie et la cicatrisation intestinale. Dans cette approche, note le Pr Louis, on tend toutefois parfois à oublier les manifestations extra-intestinales, mais aussi les pathologies qui peuvent coexister avec l'atteinte intestinale.»

Au-delà de l'intestin, les MICI s'accompagnent en effet dans de nombreux cas d'un cortège d'autres manifestations ou co-morbidités. Ceci montre l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire des malades, laquelle fait intervenir au CHU de Liège une infirmière de liaison commune.

Certains symptômes des comorbidités peuvent en effet interférer avec le tableau clinique des MICI, tandis que des comorbidités peuvent impacter le pronostic. Enfin, des interactions médicamenteuses sont également possibles.

Quelles manifestations extra-intestinales?

- Affections dépendantes de l'activité inflammatoire testinale de la maladie: rhumatisme inflammatoire périphérique, érythème noueux, épisclérite...
- Affections indépendantes de l'activité inflammatoire intestinale de la maladie: rhumatisme axial, pyoderma gangrenosum (PG), cholangite sclérosante primitive (CSP), uvéite...
- Complications tinales en rapport avec des anomalies métaboliques ou anatomiques liées aux MICI: ostéopénie-ostéoporose, lithiase urinaire et biliaire, ané-

Les manifestations extra-intestinales sont clairement plus fréquentes en cas de MICI. Ces manifestations s'observent indépendamment du type de MICI (sporadique ou familiale)¹, mais en revanche, on sait que des facteurs environnementaux interviennent. Ainsi, pour la rectocolite hémorragique (RCH), on sait que le tabagisme et l'appendicectomie sont associés à une prévalence accrue des manifestations extra-intestinales2.

Inversement, on retrouve également une inflammation intestinale chez bon nombre de patients atteints de spondylarthropathies³.

Enfin, on a également décrit⁴ chez les patients atteints de MICI:

- un risque accru de complications cardiovasculaires,
- une prévalence augmentée de la dépression et des troubles anxieux.

Manifestations psychologiques et fatique

Pendant longtemps, on a cru que les manifestations psychologiques étaient purement consécutives à l'atteinte digestive. Or, nous savons aujourd'hui que l'atteinte psychologique accentue le risque de poussées digestives, et impacte l'adhérence thérapeutique, le décours de la maladie et subséquemment le coût de sa prise en charge.

C'est pourquoi, notent les orateurs liégeois, il est important de pouvoir orienter les patients vers un psychiatre ayant un intérêt pour les pathologies inflammatoires.

Un autre point d'attention est la fatique, qui affecte jusque 80% des patients atteints de MICI⁵. Cette fatique est extrêmement difficile à juguler en pratique clinique. Elle est étroitement associée à l'activité de la maladie et aux co-morbidités.

Elle requiert aussi une approche multidisciplinaire, intégrant la recherche d'effets secondaires médicamenteux, le traitement d'une éventuelle carence en fer ou en vitamine

Bon à savoir

«Le concept de spondylarthrite ankylosante est de plus en plus régulièrement remplacé par «spondyloarthrite axiale radiographique», l'évolution vers l'ankylose étant en régression grâce aux traitements actuellement disponibles.»

Quel rôle pour les JAK-inhibiteurs?

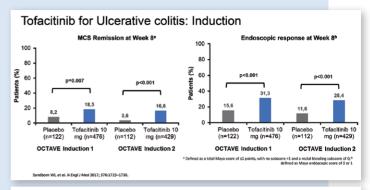
Les JAK-inhibiteurs ont élargi largement l'arsenal thérapeutique dans les maladies inflammatoires. Parmi ceuxci, le tofacitinib (XELJANZ®) est le premier et le seul inhibiteur oral de JAK autorisé dans l'Union européenne dans cinq indications à la fois⁷:

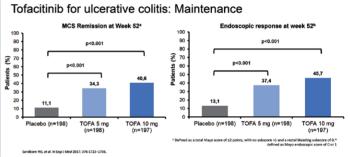
- adultes atteints de spondvlarthrite ankvlosante (SA) active qui n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement conventionnel,
- polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs),
- traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.
- rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique, et
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

A Luxembourg, le Pr Louis a rappelé le panorama des différentes combinaisons JAK utilisées pour médier les réponses physiologiques attendues en thérapeutique, l'enjeu étant d'interférer avec une inflammation excessive, sans interférer avec des processus homéostasiques essentiels.

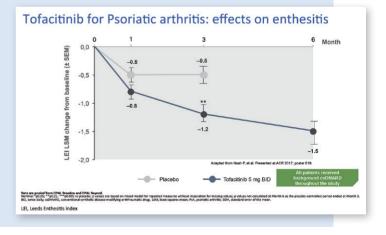
«Il s'agit d'une inhibition partielle et réversible, de sorte que les JAK- inhibiteurs peuvent être considérés comme des modulateurs», note le gastro-entérologue liégeois.

Le tofacitinib fait partie des anti JAK1 et 3. Pour le versant gastro-entérologique, le Pr Louis a illustré les données d'efficacité très claires du tofacitinib, notamment dans la recto-colite, à la fois en induction et en traitement de maintenance8.





Le Dr Ribbens a ensuite abordé l'efficacité des JAK-inhibiteurs en rhumatologie, dans la polyarthrite, ou encore dans l'arthrite psoriasique, avec un effet rapide et durable sur l'index LEI (Leeds Enthesitis Index), marqueur de l'enthésite.



B12, la correction d'une anémie toujours possible, l'ajustement du traitement de la maladie inflammatoire en cas d'inflammation active, et enfin le traitement des troubles de l'humeur ou du sommeil, par une approche pharmacologique et/ou comportementale.

Diagnostic des arthropathies en relation avec les MICI

Le consensus de l'ECCO définit les grandes lignes du diagnostic et la prise en charge des arthropathies. En pratique cependant, en cas de suspicion, le mieux est de référer le patient au rhumatologue, estime le Dr Ribbens.

Les critères de classification sortent du cadre de cet article, mais, conseille le Dr Ribbens, on peut se référer aux algorithmes pratiques pour la prise en charge des patients atteints de MICI présentant des douleurs rachidiennes ou des arthropathies périphériques, algorithmes élaborés par l'Université de Gand et publiés par l'équipe gantoise de Varkas et al 6

En pratique, en cas d'arthralgies périphériques, la première question à se poser est la suivante: avons-nous affaire à des douleurs mécaniques ou à des douleurs inflammatoires? Selon les sites et les diagnostics évoqués (arthrose, ostéonécrose aseptique, fracture, fibromyalgie, douleurs inflammatoires articulaires ou enthésitiques), le rhumatologue pourra recourir à différentes techniques d'imagerie: Rx standard, scintigraphie osseuse, IRM, échographie articulaire...

En cas d'arthrite ou d'arthralgies inflammatoires, l'examen clé est aujourd'hui l'échographie articulaire.

En cas de monoarthrite, il est important de ne pas méconnaître une arthrite septique.

En cas d'oligo- ou de poly-arthrite, on peut avoir affaire à une spondylarthrite liée à la MICI, à une polyarthrite rhumatoïde, ou à une arthrite pso-

IBD disk

Pour le suivi de l'impact de la maladie sur le patient, l'IBD disk est un outil appréciable pour capturer des informations sur des dimensions souvent moins bien évaluées par le gastro-entérologue.



riasique, mais il ne faut pas non plus manguer un possible effet secondaire paradoxal d'un anti-TNF.

Enfin, en cas de **lombalgies**, il s'agira là aussi de différencier douleurs mécaniques et inflammatoires, auguel cas l'imagerie des articulations sacro-iliaques est essentielle.

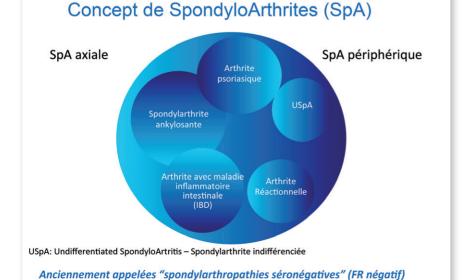
Take home messages

· A côté du diagnostic central, les manifestations cliniques sont multiples et polymorphes dans les maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMID).

Mielants H, Van den Bosch F. Clin Exp Rheumatol. 2009;27:S56-61

- La priorité est de traiter l'activité de la maladie principale car cela diminue les manifestations cliniques associées et les risques de comorbidité
- Les manifestations articulaires des MICI restent les MEI les plus fréquentes; leur cadre nosologique et leur prise en charge a évolué au cours des dernières années.
- Les JAKi représentent des options thérapeutiques séduisantes leur effet systémique sur un grand nombre de manifestations inflammatoires, mais leur prescription doit tenir compte de certaines comorbidités.

Dr E. Mertens, d'après la présentation du Dr Clio Ribbens et du Pr Edouard Louis (CHU de Liège).



Références:

- 1. Ricart E et al. IBD 2004;10:207-14
- 2. Manguso F et al. AJG 2004;99:327-34
- 3. De Vos et al 1996. Gastroenterology Vol. 110, No. 6
- 4. Bähler C, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29:916-25.
- 5. Borren N Z, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:247-59
- 6. Varkas et al. Aliment Pharmacol Ther 2019 Dec;50(11-12):1204-1213.
- 7. RCP Xeljanz. https://www.ema.europa. eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_fr.pdf
- 8. Sandborn WJ, et al. N Engl J Med 2017; 376:1723-1736.

LES LABORATOIRES SERVIER



Bruxelles, le 1er mars 2022

Cher Docteur,

Nous vous informons que notre spécialité suivante :

Stablon 12.5 mg, 28 comprimés enrobés ne sera plus commercialisée à partir du 01 avril 2022 pour raison commerciale.

Le remboursement de Stablon sera conservé jusqu'au 30 septembre 2022.

Cela signifie que jusqu'à cette date votre patient peut encore obtenir du Stablon jusqu'à épuisement du stock restant chez les grossistes et pharmaciens. Par ailleurs, le patient doit consulter son médecin pour revoir le traitement.

Si vous désirez recevoir plus d'informations, n'hésitez pas à nous contacter par téléphone au +32 (0)2 529 43 11 ou par e-mail au <u>information.belux@servier.com</u>

Veuillez agréer cher Docteur, l'expression de nos salutations les plus distinguées.

Mrs. Virginie BACQUET Regulatory Affairs Division Director Registration Europe Les Laboratoires Servier





La bronchopneumopathie chronique obstructive ne passionne pas, éclipsée peut-être par le passage d'un virus et encore. Et pourtant la maladie est bien décrite avec une classification GOLD régulièrement actualisée, des médicaments LABA, LAMA, CSI et des inhalateurs performants, des études cliniques récentes comme ETHOS et IMPACT, des congrès ERS et ATS qui lui font la part belle mais il manque l'essentiel: le patient. «Nous ne dépistons pas assez», réagit le Dr Rudi Peché, chef de service de pneumologie au CHU Charleroi, «la BPCO reste une pathologie mal connue au point que la moitié des patients ne sont pas dépistés ce qui pour la Belgique représenterait environ 300.000 personnes...» Dans ce tour d'horizon, nous suivrons le chemin du patient en commençant par les facteurs de risque, le diagnostic, le bilan initial, ensuite les traitements non médicamenteux et médicamenteux, le choix de l'inhalateur et le contrôle de la maladie. Les amateurs de recherche fondamentale ne sont pas oubliés dans cet encadré sur un gène codant pour le récepteur nicotinique, qui serait à l'origine d'une BPCO spontanée survenant en absence de tabagisme...

Dr Claude Biéva

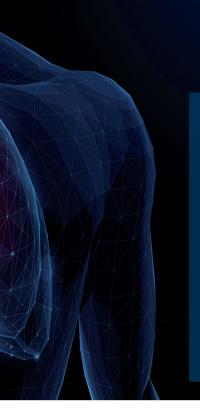
La bronchopneumopathie chronique obstructive est la 3^{ème} cause de décès dans le monde après les maladies cardiagues ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux, alors qu'elle n'était que la sixième en 1990. Elle est responsable de 3 millions de décès en 2019 dont plus de 80% dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Rien que pour la Belgique, si on considère que 20% des fumeurs vont avoir une BPCO et que 30% des Belges fument, nous obtenons le chiffre de 600.000 malades, un chiffre peut-être sous-estimé, dont la moitié ne sont pas diagnostiqués. Parmi les facteurs de risque, figure en bonne place l'exposition au tabac, une expo-

sition professionnelle à des polluants chimiques et la pollution atmosphérique. Mais selon des études récentes, d'autres facteurs comme des infections, un asthme ou des exacerbations pourraient intervenir dès la période in utero jusqu'à un âge avancé. Ainsi, la dysplasie pulmonaire chez l'enfant prématuré a été décrite comme un facteur de risque d'apparition d'une BPCO à l'âge adulte. Mais ce n'est pas tout: un article récent de la revue Nature suggère une composante familiale, héréditaire, au développement d'une BPCO. Un gène codant pour le récepteur nicotinique serait impliqué dans le développement - ou non - des lésions pulmonaires caractéristiques

d'une BPCO, et ce indépendamment de l'exposition tabagique (voir encadré).

Mieux dépister

Pour le Dr Peché, «Nous avons en main beaucoup d'éléments pour améliorer la prise en charge mais tels quels ils ne suffisent pas: il faut identifier les patients. La BPCO reste une pathologie mal connue qui n'est pas à l'avant-plan, qui n'est pas en trajectoire comme le diabète ou la cardiopathie ischémique. Quand on communique sur les risques d'infarctus, la sensibilisation est importante, quand on communique sur la BPCO, on ne



Survenue d'une BPCO Un gène de pré-disposition identifié?

Une équipe française vient de montrer que le polymorphisme du gène (rs169699968) codant pour le récepteur nicotinique, peut favoriser le remodelage et l'inflammation caractéristiques d'une BPCO et ce indépendamment d'une exposition au tabac. L'étude a été publiée fin 2021 dans la revue Nature*. En regardant le remodelage épithélial, l'emphysème, l'inflammation, l'impact du stress oxydatif et la cicatrisation, il apparaît que le variant α 5SNP du gène rs169699968 est associé à des altérations pathologiques, à la fois dans les échantillons pulmonaires humains mais aussi dans des modèles animaux in vitro et in vivo. En fait, ce variant serait à l'origine d'une forme de BPCO «spontanée» avec des cellules épithéliales pulmonaires qui évoluent vers un remodelage avec une diminution de l'expression de cytokines anti-inflammatoires. La présence conjointe de ce variant et d'un stress oxydatif par exposition au tabac augmenteraient le risque de BPCO. Cette découverte expliquerait en partie, pourquoi certains fumeurs ne développent pas de BPCO et pourquoi certains non-fumeurs en sont atteints. Elle peut en tout cas donner plus de poids à la recommandation d'arrêter le tabac dans des familles à BPCO...

*Routhier J, et al. Nature Commun 2021 Nov 4;12(1):6384 doi: 10.1038/s41467-021-26637-6



suscite pas le même intérêt.» Moins de 10% des patients connaissent la signification de l'acronyme. La spirométrie reste l'examen de référence avec un rapport VEMS/CVF < 70% après un bronchodilatateur (test de réversibilité) sans oublier que le résultat peut conduire à un sous-diagnostic de l'obstruction bronchique chez les patients de moins de 50 ans, et surtout à un sur-diagnostic chez les patients plus âgés. «Sur le terrain, on constate que ce test n'est pas systématiquement réalisé devant des symptômes évocateurs. En cause le plus souvent, le manque de temps...»

Identifier les co-morbidités

Pour le Dr Peché, «La BPCO vient rarement seule parce que les facteurs de risque, en particulier le tabac, sont communs à plusieurs maladies, cardiovasculaires, artérite, etc.» Selon les études, de 80% à 90% des patients ont au moins une pathologie chronique, 40% à 50% en ont 3 ou plus avec pour conséquence une augmentation du nombre des exacerbations sévères avec plus de recours à l'oxygène longue durée et à une survie réduite. Les plus fréquentes sont les co-morbidités cardio- ou cérébrovasculaires, un diabète, une ostéoporose etc. «Il est important de prendre en charge le patient de manière holistique, de traiter non seulement sa BPCO mais aussi le reste en pensant aux effets secondaires des traitements associés à la BPCO. Un patient sous cortisone devra être surveillé en cas de diabète et/ou ostéoporose et sans ce contexte, le médecin généraliste joue un rôle essentiel.»

Choisir le bon traitement

Le traitement non médicamenteux comporte l'arrêt du tabagisme, la revalidation, l'exercice physique. Ensuite pour le traitement médicamenteux, la classification GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) fait autorité¹ dans le traitement de la BPCO

Les dernières mises à jour ont mis l'accent sur la nécessité de prendre en considération, la sévérité de la maladie (groupes A, B, C, D) mais aussi le phénotype du patient (bronchite chronique, emphysème, exacerbateur fréquent, profil éosinophilique, présence de bronchiectasies). «Le socle de base du traitement est la double bronchodilatation LABA/LAMA», explique le Dr Peché, «qu'on ne fige pas ad vitam mais qu'on réévalue à 6 mois ou 1 an selon l'évolution et les plaintes du patient. En cas d'exacerbations objectivées par le besoin de corticoïdes oraux et/ou une antibiothérapie ou une hospitalisation, le traitement peut être intensifié sous la forme d'une triple thérapie ICS/LABA/LAMA en présence d'éosinophiles sanguins.»

Deux études en particulier sont à épingler. Dans l'étude IMPACT, la triple thérapie ICS/LABA/LAMA réduit de 34% les exacerbations sévères justifiant une hospitalisation par rapport à la bithérapie LABA/LAMA. Cet effet se traduit par une réduction de 41%



de la mortalité de toutes causes sous triple thérapie par rapport à la bithérapie. Dans l'étude ETHOS, la triple thérapie réduit de 24% les exacerbations par rapport à la bithérapie avec une réduction de 46% de la mortalité.

Que penser de cette réduction de la mortalité ? Pour le Dr Peché, «C'est vrai qu'elle fait réfléchir. En valeur absolue, ce n'est pas très important mais en risque relatif, c'est un peu plus significatif. Une hypothèse serait un effet sur la mortalité cardiovasculaire mais est-ce un effet anti-inflammatoire du corticoïde inhalé qui se traduit par une réduction de la mortalité cardiovasculaire ou est-ce la diminution des exacerbations qui réduit le risque de complications cardiovasculaires ?»

Choisir le bon inhalateur

Nous avons aujourd'hui les pMDI (pressurized Metered Dose Inhaler), les DPI (Dry Powder Inhaler), les SMI (Soft Mist Inhaler) et les aérosols. Par les études, nous savons qu'aucun traitement de fond n'atteint un niveau d'adhésion élevé, même pour des BPCO sévères. «Nous savons aussi que la prévalence d'un usage incorrect de l'inhalateur est plus ou moins élevée selon le type d'inhalateurs². Un guart des patients n'ont jamais reçu d'informations sur la manière d'utiliser leur

inhalateur», explique le Dr Peché. «Ce que l'on sait par la pratique, c'est que tous les inhalateurs ne conviennent pas à tous les patients et qu'il faut bien appréhender un dispositif pour le prescrire en connaissance de cause. Or l'inhalateur est la clé du succès du traitement. Améliorer la technique d'inhalation va forcément améliorer la prise en charge.» Dans ce contexte, un algorithme a été construit par 10 pneumologues belges³, basé sur un code couleur et 3 questions à se poser face au patient: 1/ l'inhalation est-elle rapide, profonde, volontaire ? 2/ Le flux inspiratoire est-il suffisant ? 3/ Le patient a-t-il une capacité de coordination main/poumon ?... «Mais il ne faut pas croire que cet outil va tout résoudre: il faut toujours prendre le temps d'expliquer au patient le bon usage de son dispositif et contrôler son adhérence...»

Du neuf dans la BPCO?

A l'inverse ce qu'on observe dans d'autres domaines comme l'oncologie, l'infectiologie ou la rhumatologie, la BPCO n'a pas connu en 2021 de développements spectaculaires dans le diagnostic ou le traitement. Pour le Dr Peché, «Les outils destinés à mieux la soigner sont à disposition et efficaces. Ce que nous devons apprendre, c'est comment les utiliser à bon escient,

«La BPCO reste une pathologie mal connue qui n'est pas à l'avant-plan, qui n'est pas en trajectoire comme le diabète Dr Rudi Peché ou la cardiopathie ischémique.»

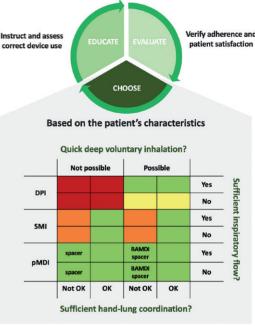


Fig. 1 Treatment algorithm. Choosing an optimal device is guided by three core patient-centric questions. (1) Is a deep, quick voluntary inhalation possible? (2) Can sufficient inspiratory flow be obtained?, and (3) Does the patient have sufficient hand-lung coordination? Based on the answers to these questions an appropriate device can be selected.

Green device option possible; Red device option not recommended: Yellow consider a device requiring low inspiratory flow; Orange only in combination with a spacer (not generally recommended). Further explanation is in the text. DPI dry powder inhaler, SMI soft mist inhaler, pMDI pressurized metered dose inhaler, BAMDI breath-actuated metered dose inhaler

pratiquer plus de spirométries, proposer la double bronchodilatation et passer à la triple thérapie lorsque les critères sont remplis, gérer le patient de façon holistique en s'occupant aussi de ses co-morbidités, prendre le temps de lui expliquer le bon usage de son inhalateur et contrôler son adhérence au traitement. Chacun de ses points contribuera à améliorer la prise en charge.» Et demain ? On vous parlera peut-être de valves endobronchiques et pourquoi pas de la dénervation pulmonaire par radiofréquence pour détruire approximativement 50% des nerfs bronchiques qui contrôlent notamment la contraction des muscles bronchiques, anormale dans la BPCO. ■

Références :

- 1.https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/
- 2. Harb HS, et al. Int J Clin Pract. 2021;00:e14073. doi.org/10.1111/ijcp.14073
- 3.Cataldo D, et al. Adv Ther 2022; https://doi. org/10.1007/s12325-021-02034-9



Le saviez-vous? 82% des patients BPCO souffrent de dyspnée.1





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

▼ 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. <u>Adultes</u> La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium et de 5 microgrammes d'olodatérol, soit deux bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat une fois par jour, à heure fixe. Ne pas dépasser la posologie recommandée. <u>Sujets âgés</u> Spiolto Respimat peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. <u>Insuffisance hépatique et insuffisance rénale</u> Spiolto Respimat contient du tiotropium qui est éliminé

Prix public		
Spiolto® Respimat® (2,5-2,5µg/dose) 1 x 60doses	48,60 €	
Spiolto® Respimat®(2,5-2,5µg/dose) 3 x 60doses	127,56 €	

www.chin.he mars 2022

majoritairement par voie rénale et de l'olodatérol qui est métabolisé majoritairement par le foie. Insuffisance hépatique le posologie. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Insuffisance rénale et de l'olodatérol qui est métabolisé majoritairement par le foie. Insuffisance hépatique le figère 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 et la créatinine severe. Insuffisance rénale et la créatinine severe l Caractéristiques du Produit. Spiolto Respimat contient de l'olodatérol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodatérol chez les patients atteints d'insuffisance rénále 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 Caractéristique du Produit ». CONTRE-INDICATIONS Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des de saire devia informer au pareir comment duriser initiateur, would et anipior voil et nessione des actives ou at un des excipients. Antécédent d'hypersensibilité à l'atropine ou à ses dérivés, par exemple l'ipratropium ou l'axitropium. EFFETS INDÉSIRABLES Résumé du profil de sécurité lu grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium ou aux propriétés (2-adrénergiques de l'olodatérol, les substances de Spiolto Respimat. <u>Tableau résumé des effets</u> indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat, <u>Tableau résumé des effets</u> indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat, <u>Tableau résumé des effets</u> indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) par l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) par l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) par l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) par l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat, <u>Tableau résumé des effets</u> indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat, <u>Tableau résumé des effets</u> indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat, <u>Tableau résumé des deffets</u> indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat, <u>Tableau résumé des deffets</u> indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat, <u>Tableau résumé des deffets</u> indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat, <u>Tableau résumé des deffets</u> indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat, <u>Tableau résumé des deffets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat, au des definitions de l'est-à-dire les événements imputables des des deffets indésirables (c'est-à-dire les événements imputab</u> 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 cidessous 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 <1/100); peu fréquent (≥1/100 à <1/100); rare (≥1/10 000 à <1/100); très rare (<1/10 000); très rare (<1/10 000); fréquence indéterminé (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 Peu fréquent Effet indésirable la somnie Fréquence Rare Effet indésirable Céphalèes Fréquence Peu fréquent Classe de systèmes d'organes Affections oculaires Effet indésirable Vision trouble Fréquence Rare Effet indésirable Glaucome Fréquence Indéterminée Classe de Augmentation de la pression intraoculaire Fréquence Fréquence Indéterminée Classe de Classe de Indésirable Augmentation de la pression intraoculaire Fréquence Fréquence Fréquence Indéterminée Classe de Classe de Indésirable Augmentation de la pression intraoculaire Fréquence Fréquence Indéterminée Classe de Classe de Indésirable Augmentation de la pression intraoculaire Fréquence Fréquence Indéterminée Classe de Indésirable Augmentation de la pression intraoculaire Fréquence Fréquence Indéterminée Classe de Indésirable Augmentation de la pression intraoculaire Fréquence Fréquence Fréquence Indéterminée Classe de Indésirable Augmentation de la pression intraoculaire Fréquence Fréquence Indéterminée Classe de Indésirable Augmentation de la pression intraoculaire Fréquence Indéterminée Classe de Indéterminée systèmes d'organes Affections cardiaques Effet indésirable Fibrillation auriculaire Fréquence Rare Effet indésirable Tachycardie Fréquence Peu fréquent Effet indésirable Palpitations Fréquence Rare Effet indésirable Tachycardie supraventriculaire Fréquence Rare 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 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 lléus paralytique Fréquence Fréquence Indéterminée Effet indésirable Dysphagie Fréquence Fréquenc Glossite 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-cedème (cedème de Quicke) Fréquence Rare Effet indésirable Urticaire Fréquence Rare Effet indésirable Prurit Fréquence Rare Effet indésirable Radion anaphylactique Fréquence Fréquence Indéterminée Effet indésirable Radion anaphylactique Fréquence Fréquence Indéterminée Effet indésirable Radion anaphylactique Fréquence Indéterminée Effet indésirable Radion anaphylactique Fréquence d'organes Affections musculo-squelettiques et systémiques Effet indésirable Arthralgie Fréquence Rare ffet indésirable Douleurs dorsales! Fréquence Rare ffet indésirable Gonfiement articulaire Fréquence Rare Classe de systèmes d'organes Affections du rein et des voies urinaires Effet indésirable Rétention urinaire Fréquence Rare ffet indésirable Infection urinaire Fréquence Rare ffet indésirable Dysurie Fréquence Rare I 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 B2-adrénergiques de ses composants le tiotropium et l'olodatérol. 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 olodatérol 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 Respirat. Les effets indesirables graves lies aux effets anticholineriques incluent: glaucome, constipation, occlusion intestnale y compris ileus paralytique et rétention urinaire. <u>Profil d'effets indesirables des agonistes β-adrénergiques</u> Olodatérol, une des substances de Spiofto Respirat appartient à la classe thérapeutique des agonistes β-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, arythme, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypotension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique. <u>Autres populations particulières</u> L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> a près autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: *Belgique* **Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance**. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.afmps.be /e-mail: adversedrugreactions@fagq-afmps.be Luxembourg Division de la Pharmaccie et des Médicaments, **Direction de la Santé à Luxembourg** Tél.: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2478 5592 2479 5615 - E-mail: pharmacovigilance@ms.teat.lu Ou Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Tél: (+)333 88 65 60 85 / 87 - Fax: (+33) 8 83 65 61 33 - E-mail : crpv@chn-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** Beehringer logelheim International GmbH

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* RESPINAT* 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)² et à SPIRIVA* (besoin de médicaments de secours). A mélioration de la qualité de vie mesurée par les domaines du questionnaire respiratoire de Saint-Georges (SGRQ): activité, symptómes, 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 21 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*.













Maladie rénale chronique: l'importance du dépistage de la protéinurie

A l'occasion du mois de l'insuffisance rénale, nous avons eu l'occasion de faire le point sur l'importance du dépistage de la maladie rénale chronique avec le Dr Alain Vandivinit ainsi gu'avec le Dr Thomas Vanhove.

Le Dr Vandivinit est depuis 2021 président de la Société Luxembourgeoise de Néphrologie.

Parmi les enjeux importants, pour le néphrologue, figure la sensibilisation à la détection précoce de la maladie rénale chronique.

Pas seulement la prise de sang

Dr Vandivinit: «L'évaluation de la fonction rénale fait partie du bilan biologique de routine dans le cadre d'un check-up ou d'un suivi annuel. Les paramètres de référence sont évidemment l'urée et la créatinine, mais on néglige parfois l'importance de l'analyse du sédiment urinaire, qui peut pourtant permettre de dépister des maladies rénales de façon extrêmement précoce, avant de pouvoir observer des répercussions sur le taux de créatinine..»

«En effet, au premier stade de la maladie rénale chronique, la créatinine est normale mais on retrouve des anomalies au sédiment urinaire, de sorte qu'au moment où l'on observe une augmentation de la créatinine, le GFR a déjà décliné de 30% environ.

C'est pourquoi le dépistage d'une hématurie ou d'une protéinurie est essentiel.»

En pratique, il est intéressant de rechercher la protéinurie. A cette fin, l'examen de référence est l'analyse d'urine, à savoir une analyse du sédiment urinaire combinée à une uroculture. C'est un examen simple à réaliser, et une fois par an ce n'est certainement pas un luxe. Chez les femmes, les anomalies à l'uroculture sont assez fréquentes, mais chez un homme une bactériurie importante impose une investigation.

«Le paramètre clé est le rapport protéinurie/créatininurie ou albuminurie/ créatininurie, car l'élimination des protéines varie en fonction de l'activité du rein, laquelle est mesurable par la créatininurie instantanée. Le suivi du rapport albuminurie/créatininurie permet également de suivre le patient au long cours, notamment après une intervention pharmacologique (IEC, sartan ou SLGT2-inhibiteur).»

«Le paramètre clé est le rapport protéinurie/créatininurie ou albuminurie/créatininurie.»

Impact sur la prise en charge

Quelques réflexes peuvent être systématisés face à des anomalies de l'analyse d'urines.

Ainsi, en présence d'une hématurie isolée, on pensera à une maladie de Berger, une glomérulonéphrite à IgA relativement fréquente.

En présence d'une albuminurie isolée, sans atteinte de la fonction rénale, on sera attentif au bilan tensionnel, et on recherchera un éventuel diabète

Il n'est pas toujours clair qu'il faille traiter une microalbuminurie isolée, mais il est néanmoins important d'enclencher un suivi régulier, afin de pouvoir envisager un traitement par IEC ou sartan, en première ligne, en cas d'aggravation de l'albuminurie.

On informera aussi le patient sur le bon usage des anti-inflammatoires, et on le sensibilisera aux risques des produits de contraste iodés.

Faut-il adresser systématiquement au néphrologue?

Dr Vandivinit: «La consultation a du sens, pour faire le point avec le patient sur tous les facteurs qui peuvent aggraver une protéinurie, notamment les facteurs nutritionnels. Le suivi néphrologique pourra ensuite être espacé, mais il reste recommandé car il est difficile de prédire l'évolution de l'atteinte rénale.»

«Cela s'inscrit dans une approche multidisciplinaire telle que nous la connaissons déjà avec les endocrinologues ou les cardiologues, par exemple, d'autant que les traitements concernent le plus souvent les trois spécialités.»



Si l'on insiste sur le dépistage de la protéinurie, c'est aussi car l'arsenal thérapeutique s'est élargi, avec la reconnaissance d'une indication supplémentaire pour la dapagliflozine dans l'insuffisance rénale avec protéinurie, suite à l'étude DAPA-CKD. Pour le Dr Vanhove, il est difficilement justifiable de ne pas en faire bénéficier les patients.

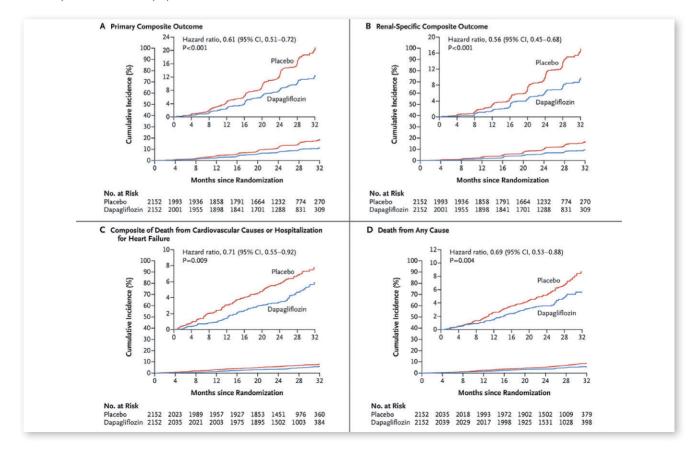
Cette indication supplémentaire s'ajoute donc à l'utilisation de la dapagliflozine dans le traitement du diabète et de l'insuffisance cardiaque.

Cette indication a été reconnue suite aux résultats de l'étude DAPA-CKD, qui a évalué la dapagliflozine 10 mg versus placebo sur une population de 4.304 patients, atteints (67%) ou non (33%) de diabète de type 2.

Les patients avaient un DFG 25 - 75 ml/min/1,73 m², une albuminurie de 200 – 5000 mg/g de créatinine (ACR), et recevaient déjà un traitement optimal par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou sartan à la dose maximale tolérée.

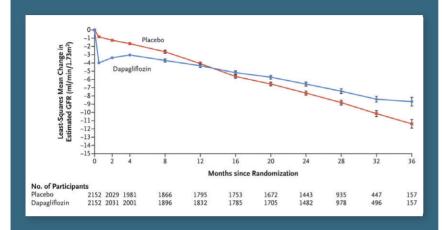
Les critères d'évaluation de l'étude DAPA-CKD comprenaient un critère principal composé de:

- Réduction DFG ≥ 50%.
- Insuffisance rénale terminale (dialyse/transplantation).
- Mort de cause rénale ou cardiovasculaire.



Bon à savoir

En raison du mécanisme d'action de la dapagliflozine, on observe couramment une élévation réversible de la créatine correspondant à une diminution moyenne de 4 ml/min (mais parfois davantage) de la filtration glomérulaire, mais ceci ne doit pas inquiéter. Après cette chute, la fonction rénale se stabilise.



Que peut-on attendre du traitement par dapagliflozine dans cette indication?

Sur le plan rénal, le bénéfice à attendre du traitement par dapagliflozine est une réduction de 44% du risque composite combinant dégradation de la fonction rénale et/ou insuffisance rénale terminale.

Ceci s'ajoute à une réduction de 29% du risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Dr Vanhove: «La mortalité toutes causes confondues est diminuée de 31% sur 32 mois, ce qui est un résultat tout à fait impressionnant. En néphrologie, qu'une seule intervention chez des patients déjà traités de manière optimale se traduise par un tel bénéfice, c'est du jamais vu. C'est pourquoi, pour la majorité des patients avec néphropathie protéinurique rentrant dans les critères de l'étude DAPA-CKD, il est difficilement justifiable de ne pas instaurer un traitement par SGLT2i.»

Conseils pratiques

Dr Vanhove: «Chez un patient diabétique traité par insuline, l'instauration d'un traitement par SGLT2-i se fera toujours en concertation avec l'endocrinologue.»

«Chez les patients cardiaques sévères, très précaires, hypotendus, déjà traités «Afin de ne pas retarder le bénéfice du traitement pour le patient, le médecin généraliste peut instaurer sans attendre le traitement par dapagliflozine.»

par diurétiques, l'introduction d'un SGLT2-i se fera en concertation avec le cardiologue.»

«Tout patient entrant dans les critères d'indication DAPA-CKD devrait être référé au moins une fois au néphrologue pour une évaluation spécialisée, mais afin de ne pas retarder le bénéfice du traitement pour le patient, le médecin généraliste peut instaurer sans attendre le traitement par dapagliflozine.»

> Dr Eric Mertens pour Semper Luxembourg d'après un entretien avec le Dr Vandivinit et le Dr Vanhove.

Publication réalisée avec l'information et le support de Astra Zeneca

Références:

- (1) Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446.
- (2) SmPC Forxiga®, dernière version

La dapagliflozine est un médicament simple à utiliser⁽²⁾:

- Dosage fixe de 10 mg dans la néphropathie protéinurique.
- Pas d'adaptation de la posologie selon la fonction rénale.
- Une fois instauré, le médicament peut être continué jusqu'à ce que le patient arrive en dialyse.
- Pas de nécessité de suivi biologique après l'instauration du traitement, vu l'absence de troubles électrolytiques (sauf patients précaires).

Recommandations pour une bonne instauration du traitement et minimiser les risques:

- En général: arrêt (temporaire) des thiazides.
- Eventuellement: réduction du furosémide et des antihypertenseurs.
- Contre-indication en cas d'ischémie active des membres inférieurs.
- Contre-indication en cas d'immunosuppression/risque important d'infec-
- Expliquer le risque de mycose, afin d'éviter les arrêts injustifiés du traitement.
- Arrêter les gliflozines lorsque le patient est malade ou subit une chirurgie majeure!

Numéro national Forxiga® 10 mg 28 cpr. 45,07 € 100% 10 mg 98 cpr. 138,59 €

(dapagliflozin) FAITES DE LA PROTECTION UNE RÉALITÉ **FORXIGA®** 1 traitement IC pour 3 maladies évolutives interdépendantes^{1*§} MRC **NOUVEAU!**

Maintenant aussi indiqué pour le traitement de la maladie rénale chronique chez les patients adultes, indépendamment de leur statut diabétique¹

Composite de progression de la MRC, IRT ou mort CV /rénale^{3§}

NNT: 19

Progression de la MRC, IRT ou mort rénale³# p<0.001

NNT: 21

Décès toutes confondues3# p nomina =0.004**

NNT: 48

FORXIGA® est le premier traitement depuis 20 ans qui ralentit

la progression de la maladie rénale chronique chez les patients adultes, indépendamment de leur statut diabétique¹⁻⁵

Dermatite atopique: perspective 2022

L'avènement de nouveaux traitements, dont les plus récents comprennent notamment l'upadacitinib (RINVOO®), a modifié la prise en charge de la dermatite atopique. Nous faisons le point avec le Pr Jean-Pierre Hachem sur son expérience clinique ainsi que sur le vécu des patients.

RINVOQ® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique1.

Les bases de l'indication

L'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg une fois par jour ont été évaluées dans trois études de phase 3 multicentriques randomisées, menées en double aveugle (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 et AD UP) chez un total de 2.584 patients (âgés de 12 ans et plus).

L'upadacitinib a été évalué chez 344 patients adolescents et 2.240 patients adultes atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère insuffisamment contrôlée par un ou plusieurs médicaments topiques.1

Dans les trois études, les patients ont reçu des doses d'upadacitinib de 15 mg ou 30 mg une fois par jour, ou l'équivalent placebo pendant 16 semaines.

Dans l'étude AD UP, les patients ont aussi recu un traitement concomitant par dermocorticoïdes topiques (DCT).

Après la fin de la phase en double aveugle, les patients initialement randomisés pour recevoir l'upadacitinib ont continué à recevoir la même dose jusqu'à la semaine 260.1

Les patients du groupe placebo ont été randomisés une nouvelle fois selon un ratio 1:1 pour recevoir de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg jusqu'à la semaine 260.

Réponse clinique: enseignement des études

Dans les études en monothérapie (MEASURE UP 1 ET MEASURE UP 2) et DCT concomitant (AD UP), un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par upadacitinib 15 mg ou 30 mg a obtenu à la semaine 16 un score vIGA-AD de 0 ou 1, un score EASI 75 ou une amélioration ≥ 4 points sur l'échelle NRS de prurit maximal en comparaison avec le placebo.

Des améliorations rapides de l'état de la peau et des démangeaisons ont également été obtenues.1

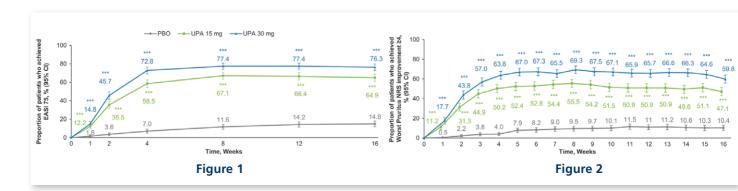
La figure 1 ci-dessous montre le pourcentage de patients avant atteint une réponse EASI 75 dans les études MEA-SURE UP 1 et 2 (données poolées). La figure 2 ci-dessous montre le pourcentage de patients avant atteint une amélioration >= 4 points sur l'échelle NRS de prurit dans les études MEA-SURE UP 1 et 2 (données poolées).²

HAS (France): une «amélioration substantielle»3

En France, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a octroyé récemment une autorisation d'accès précoce³ au RINVOQ® (upadacitinib) dans l'indication «traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialement disponibles».

Cette décision s'appuie sur la commission de la transparence (CT), qui a notamment considéré que la dermatite

«constitue une maladie grave, rare



ou invalidante puisque la dermatite atopique peut se présenter sous des formes sévères voire très sévères et peut s'accompagner de complications graves»;

• «impacte fortement la qualité de vie (prurit, troubles du sommeil, retentissement psycho-social important, stigmatisation, traitement chronophage);

et que l'upadacitinib est présumé in-

novant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il est susceptible d'apporter une amélioration substantielle aux patients dans la mesure où il s'agit de la seule spécialité ayant démontré une supériorité versus dupilumab, qui est lui-même le seul médicament avant un service médical rendu (SMR) important chez l'adulte en cas d'échec de la ciclosporine et chez l'adolescent en cas d'échec des traitements topiques.

Sécurité

Dans les trois études clés de phase 3 sur la dermatite atopique, l'innocuité de RINVOQ® est constante. Dans ces études, comparées à l'innocuité observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite psoriasique et de spondylite ankylosante traitée avec Rinvoq, aucun nouveau risque pour l'innocuité n'a été trouvé dans le traitement de la dermatite atopique avec RINVOQ®.

INTERVIEW

Pratique dermatologique et expérience de terrain

Comme nous l'explique le Dr Jean-Pierre Hachem, dermatologue, le RINVOQ® constitue une plus-value importante pour les patients atteints de dermatite atopique.

Quels sont les patients concernés par la dermatite atopique?

Dr Hachem: La dermatite atopique survient le plus souvent chez le nourrisson et l'enfant, mais peut persister voire apparaître chez l'adolescent et l'adulte. Un enfant sur cinq présentera des signes de dermatite atopique entre 3 ans et 6 ans.

Quatre-vingt pour-cent de ces enfants guériront, mais vingt pour-cent vont continuer à souffrir de dermatite atopique.

Par ailleurs, on observe de plus en plus souvent le réveil de la dermatite atopique au troisième âge. Lorsqu'on interroge ces patients, on retrouve très souvent le souvenir d'affections allergiques dans l'enfance: eczéma, asthme ou rhume des foins.

D'autres mentionnent des antécédents familiaux d'asthme, d'eczéma ou de rhume des foins.

Depuis une vingtaine d'années, nous voyons par ailleurs une augmentation importante de l'incidence de la dermatite atopique. Les causes directes ne sont pas clairement identifiées, mais pourraient faire intervenir la pol-

On incrimine largement le stress, qui n'est peut-être pas la cause, mais peut être un facteur déclenchant.

Ouelle est l'histoire des patients qui arrivent en consultation?

Dr Hachem: Lorsque je vois les patients, qu'ils soient adultes ou adolescents, ils ont généralement déjà reçus des traitements locaux, à base de corticoïdes.

Il n'est pas rare d'ailleurs de rencontrer des patients traités par corticoïdes topiques alors que près de 60% de sur surface cutanée est atteinte.

Chez quels patients envisagez-vous un traitement par RINVOQ®?

Dr Hachem: Les patients concernés ont soit une dermatite atopique modérée ou sévère qui résiste aux traitements conventionnels locaux ou topiques, soit une forme très étendue pour laquelle les traitements topiques ne sont pas envisageables.

Il s'agit alors de passer à un traitement systémique.

Les options thérapeutiques étaient limitées. Ces patients étaient souvent traités par ciclosporine, avec les effets secondaires qui y sont liés, et un effet souvent temporaire, voire par azathioprine.

L'avènement des biologiques puis des JAK-inhibiteurs a changé la donne. Avec le dupilumab, molécule de référence parmi les biologiques, on obtient une diminution de 75% du score EASI dans 50% des cas.

«En pratique clinique, le RINVOQ® a représenté une révolution pour des patients pour lesquels nous étions largement dépourvus.»

Comparé au Dupilumab, le RINVOQ® présente plusieurs avantages⁴:

- 1) une rapidité d'action supérieure sur le prurit et l'inflammation*;
- 2) une proportion plus importante de patients atteignant le EASI 90;
- 3) l'atout d'être administré par voie orale

Néanmoins, un suivi biologique reste nécessaire pour le RINVOQ®.

Quels sont les bénéfices du RINVOO®?

Dr Hachem: Le RINVOO® est efficace. et a montré sa supériorité par rapport au dupilumab.4

En pratique clinique, il a représenté une révolution pour des patients pour lesquels nous étions largement dépourvus.

En outre, le RINVOQ® permet de réduire de manière importante le recours aux corticoïdes topiques, ce qui constitue un atout supplémentaire au vu des effets secondaires cutanés des corticoïdes.1

Au total, la plupart des patients sont enchantés du traitement car leur vie change radicalement.

Quels sont les trois grands messages que vous souhaiteriez faire passer?

Dr Hachem: «Premièrement, la dermatite atopique doit être prise au sérieux, car certains patients en souffrent énormément, avec un impact très important sur la qualité de vie, que ce soit des adolescents victimes d'une mauvaise image d'euxmêmes, ou encore des sujets âgés, souffrant parfois d'un prurit très intense.»



«Deuxièmement, il faut sortir des décennies où la dermatologie se limitait aux topiques et aux corticoïdes.

Depuis l'apparition de la ciclosporine et des biothérapies, nous sommes entrés dans une ère nous offrant d'autres possibilités, et nous disposons aujourd'hui de traitements permettant d'aider les patients.»

«Et troisièmement, les molécules les plus récentes n'ont plus rien à voir

Abréviations

- vIGA-AD: validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis
- EASI 75: ≥ 75% reduction in Eczema Area and Severity Index
- NRS: Numerical Rating Scale
- TNF: Tumor Necrosis Factor
- JAK: Janus Kinase Inhibitor

Références:

- 1. RCP upadacitinib, dernière version.
- 2. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data

avec les immunomodulateurs de la première heure.

Et l'élargissement de l'arsenal thérapeutique nous permet d'adapter le traitement en fonction de la réponse de chaque patient.» ■

> Dr Eric Mertens, pour Semper Luxembourg avec le soutien des laboratoires AbbVie

From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Dermatol. Published online March 09, 2022. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0029

- 3. Avis de la CT du 4 février 2022. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/ jcms/p_3313562/fr/rinvoq-upadacitinib-hemihydrate-dermatite-atopique#toc_1_1_1. Dernier accès: 7 mars 2022.
- 4. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021;157(9):1047-1055

^{*} As soon as week 1 (secondary endpoint) with RINVOQ 30mg

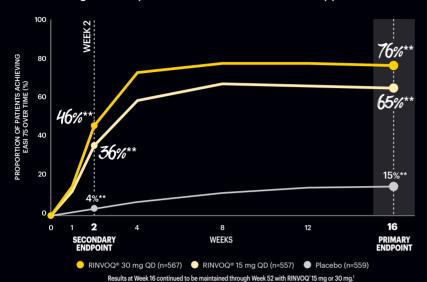


RINVOQ® is indicated for the treatment of moderate to severe ATOPIC DEPMATITIS in adults and adolescents 12 years and older, who are candidates for systemic therapy.1

RAPID SKIN CLEARANCE RATES AND ITCH RELIEF^{1,2}

RINVOQ® RAPID SKIN CLEARANCE WITH EASI 75, AS EARLY WEEK 21,2

Integrated analysis of MEASURE UP 1 & 2 monotherapy studies*1,2



ITCH RELIEF (<4 POINTS REDUCTION **IN WORST PRURITUS NRS)** AS SOON AS

RINVOQ® 30 mg (12%† & 8%†) vs placebo (4% & 1%) and RINVOQ® 15 mg (16%† & 12%†) vs placebo (3%), in MEASURE UP 1 & 2,

†p=0.0003 vs placebo, multiplicity-controlled analysis ITT (NRI-C). †p<0.0001 vs placebo, multiplicity-controlled analysis ITT (NRI-C).

FIND OUT MORE ABOUT HOW RINVOQ®

CAN HELP YOUR PATIENTS



lacebo-controlled population).¹²
nary of efficacy of two Phase 3, randomized, placebo-controlled studies of 847 (MEASURE UP 1) and 836 (MEASURE UP 2) adult and adoles
10 D monotherspry, or placebo (nr281 and 278), At Week 16, patients entered a blinded extension with no placebo control and patients were
topic dermatitis; EASH eczema activity and severity index; ITT: intent-to-treat population; NRI-C: non-responder imputation incorporating
dated investigator's Global Assessment for atopic dermatitis 0 or 1 response. REFERENCES: 1. RINVOQ* (upadacitinit) Summary of Prod.

not recommended in patients aged 69 years and other (see Section 4.8 of the SmPC). There are limited data in patients aged 76 years and other (see Section 4.8 of the SmPC). There are limited data in patients aged 76 years and other (see Section 4.8 of the SmPC). Interear in the calculation of the smmmal of the section 5.2 of the SmPC). Updated into 15 mg orose daily should be used with caution in patients with many should be used with caution in patients with many should be used with caution in patients with many should be used with caution in patients with many should be used with caution in patients with many should be used with caution in patients with swere retail impairment. Updated into 70 mg or 20 mg or 20



Que faire devant la complexité de la fin de vie ?

Le Luxembourg, malgré sa forte imprégnation catholique a fait le choix de légiférer sur l'euthanasie en 2009.

Sandrine Stauner-Facques

Mais, on peut se demander pourquoi l'euthanasie est si peu pratiquée au Luxembourg alors que la loi l'autorise. Pour diverses raisons évidentes selon tous nos interlocuteurs:

- Par mangue d'information.
- Par manque de formation du corps soignant.
- Par manque de soutien des médecins dans cette démarche qui est un acte médical particulier.

Tout est compliqué dans la fin de vie, le sujet est sensible, intime, car il touche à la vie et à la mort. Clairement, ce n'est pas parce que quelqu'un dit «*Je* veux mourir», que cette personne veut réellement mourir.

De plus, on peut affirmer que la demande d'euthanasie instrumentalise le médecin qui pratique cet acte délicat.

Il y a évidemment de toute façon quelque chose de dérangeant, de troublant, nous en avons fait le constat lors de la création de ce dossier. Mais l'euthanasie dans certains cas est nécessaire, utile, libératrice. Dans des cas extrêmes, l'euthanasie doit être considérée comme une délivrance, une sortie de secours.

Ce qu'il faut retenir, c'est tout d'abord le refus de la souffrance qui est unanimement partagé.

Nous allons tous mourir mais ce que nous ne souhaitons pas c'est de mal mourir, dans la déchéance et la souffrance.

Pour évoquer, ce dossier difficile, nous avons fait appel à des personnes intéressées et concernées par le sujet et qui ont pu nous confier leurs ressentis et leur vécu.



Entretien avec Corinne Cahen

Ministre de la Famille et de l'Intégration

À la suite des élections législatives du 20 octobre 2013, Corinne Cahen est élue à la Chambre des Députés. Elle fait son entrée au gouvernement comme Ministre de la Famille et de l'Intégration et Ministre à la Grande Région en date du 4 décembre 2013 dans le gouvernement de coalition entre le Parti démocratique (DP), le Parti ouvrier socialiste luxembourgeois (LSAP) et Les Verts (déi gréng).

Depuis novembre 2015, Corinne Cahen assume également la fonction de Présidente du Parti démocratique.

Corinne Cahen

Corinne Cahen est une femme politique de convictions. Elle est entrée en politique car elle aime les choses qui

bougent: elle apprécie la stabilité d'un côté mais la modernité et la planification de l'avenir d'un autre côté.

Elle aime le changement dans la continuité, pour avancer, progresser, aller vers le mieux (pas le changement pour le changement). Son rôle en tant que femme politique est de mettre

en place des lois qui permettent de faciliter la vie des citoyens et c'est ce qu'elle apprécie le plus.

LE GOUVERNEMENT

DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG Ministère de la Famille, de l'Intégratio

Concernant les personnes âgées qui habitent dans une institution, il est important pour elle qu'on évoque au Luxembourg la bientraitance qui est essentielle pour elle.

Dans les maisons de soins, elle évoque l'importance de la qualité des soins mais également l'importance du côté humain des soignants pour les pensionnaires.

A l'ère où la maltraitance envers les personnes vulnérables est malheureusement bien présente, notamment en France, nous ne pourrons que saluer les prérogatives qui sont prises au Luxembourg.

Soulignons la bienveillance de la Ministre et le fait que depuis ses débuts, elle s'est constamment engagée pour les besoins des personnes âgées et des personnes vulnérables.

La fin de vie est encadrée par 3 lois au Luxembourg

- 1. La loi du 16 mars 2009 relative aux soins palliatifs, à la directive anticipée et à l'accompagnement en fin de vie.
- 2. La loi du 16 mars 2009 relative à l'euthanasie, au suicide assisté et aux dispositions de fin de vie.
- 3. La loi du 24 juillet 2014 relative aux droits et obligations des patients.

Afin de comprendre les situations dans lesquelles une directive anticipée ou des dispositions de fin de vie prennent effet, il est important de faire la distinction entre deux situations de fin de vie possibles:

- 1. Si vous êtes conscient, vous pouvez exprimer vos choix à ce moment-là. Votre volonté prime sur la directive anticipée ou les dispositions de fin de vie
- 2. Vous n'êtes plus en mesure d'exprimer votre volonté, vous êtes inconscient ou incapable (dément): s'il existe une directive anticipée et/ou des dispositions de fin de vie, vos volontés y consignées doivent être respectées selon les modalités de la loi. Dans chacune des lois, il est question d'une personne de confiance. La personne de confiance, désignée par le patient, est la personne qui prend les décisions au nom d'une personne incapable de le faire. Elle doit connaître les préférences, les valeurs et les croyances de la personne dont elle est le porte-parole. Elle devra prendre des décisions qui reposent sur les souhaits les plus récents exprimés par la personne au moment où elle était jugée apte à le faire. Il faut bien choisir sa personne de confiance, qui doit naturellement donner son accord pour assumer cette tâche.

Notons que, quelle que soit la décision qui a été prise, à tout moment, un retour en arrière est possible.

Même si un citoyen a signé ces documents, il pourra se rétracter.

L'avis de Corinne Cahen sur l'association «Mäi Wëllen, mäi Wee»

Corinne Cahen trouve que c'est une belle association. C'est la raison pour laquelle elle a tout fait pour la soutenir

Depuis 2018, le Ministère de la Famille v finance:

- 3 postes à temps complet à 100%, ce qui équivaut à environ 300.000 euros/an.
- Le Ministère finance également les frais de fonctionnement de l'association qui s'élèvent à peu près à 70.000 euros/an.

Corinne Cahen a conscience qu'il est nécessaire d'avoir une association qui permet aux gens d'être informés sur les démarches qu'ils peuvent faire pour préparer leur fin de vie. Pour elle, il est capital que les gens aient le libre choix pour leur vie et pour leur mort également.

Pour elle, l'association a donc complètement lieu d'être car elle a pour objectif de faire respecter la volonté d'une personne en fin de vie.

Chacun ses choix

Madame la Ministre nous disait: «D'un côté, il est important de garantir une information qui est très large et il est primordial que chacun puisse prendre ses décisions. C'est certes un côté un peu libéral de voir les choses mais on ne pousse personne à accepter une euthanasie. Nous, nous souhaitons

que chacun ait le choix pour que les personnes choisissent librement la manière dont elles souhaitent partir. Il me tient vraiment à coeur que le libre choix de chacun soit respecté et pour cela, il est nécessaire que les gens soient informés sur toutes les possibilités qui s'offrent à eux pour que tout se passe comme ils l'ont décidé le moment venu.»

Elle constate également que la mort est encore et toujours un sujet difficile et tabou car personne n'a envie d'être confronté à sa propre mort et personne n'a envie d'y penser.

Merci Semper Luxembourg

Jean-Jacques Schonckert, Président de l'association «Mäi Wëllen, mäi Wee» nous expliquait que beaucoup de médecins sont réfractaires à l'euthanasie

Corinne Cahen nous disait que Semper Luxembourg pourrait peut-être grâce à ce dossier faire évoluer cet état de fait.

L'euthanasie est-il un sujet suffisamment évoqué?

Corinne Cahen ne sait pas si le public ne connaît pas ou ne sait pas... ou si les gens ne veulent pas parler de la fin de vie.

En tous cas, le Ministère de la Famille a publié une brochure avec le Ministère de la Santé en 2019 pour informer le grand public sur les trois lois qui sont en place concernant la fin de vie. Cela concerne les soins palliatifs, l'euthanasie et les droits et les obligations des patients.

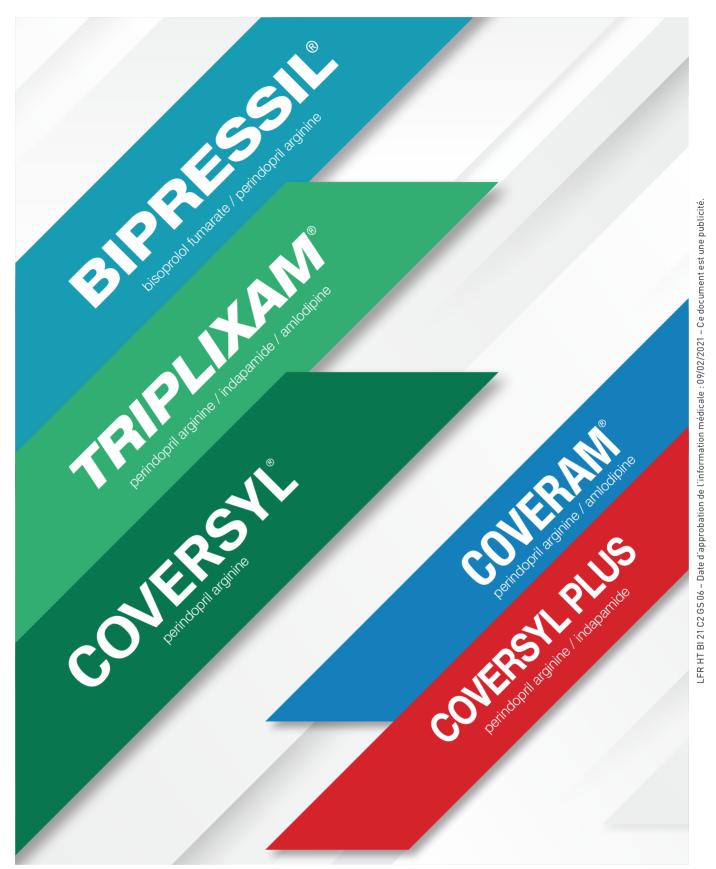
On y trouve des informations et les deux formulaires: la directive anticipée et les dispositions de fin de vie.

La brochure est en ligne sur www.luxsenior.lu.

«Nous souhaitons que chacun ait le choix pour que les personnes choisissent librement la manière dont elles souhaitent partir.»

Corinne Cahen

Ministre de la Famille et de l'Intégration







L'association «Mäi Wëllen, Mäi Wee»

L'association «Mäi Wëllen, Mäi Wee» fêtera cette année ses 34 ans. Après avoir été subsidiée par le Ministère de la Santé, elle est depuis conventionnée avec le Ministère de la Famille avec leguel elle collabore de facon efficace. Notons que l'association a été reconnue d'utilité publique en 2020, ce qui n'est pas un certificat de complaisance. Cela a permis à l'association de se professionnaliser.

Malgré la pandémie, la vie continue et la mort reste omniprésente. Il est capital de prendre assez tôt ses dispositions car la mort ne concerne pas uniquement des personnes âgées...

Disons clairement que l'euthanasie n'est en soi ni un droit, ni un libre choix mais ni plus ni moins qu'un dernier recours... Accomplir un geste létal est en quelque sorte un abandon mais aussi et surtout une délivrance. Personne n'a envie de mourir mais on ne peut ignorer la mort et mieux vaut la préparer nous semble-t-il...

Son Président

Jean-Jacques Schonckert est avocat à la Cour depuis 1986. Personnage haut en couleur, il a évidemment le verbe haut et juste. Sa vie professionnelle est déjà bien remplie... Mais cela fait déjà 7 ans qu'il est Président de l'association «Mäi Wëllen, Mäi Wee». Il y consacre 5 à 6 heures par semaine selon les besoins.

Deux ans avant de devenir Président, Jean-Jacques Schonckert avait été contacté par une ancienne membre de l'association. A l'époque, il avoue qu'il ne songeait pas aux thèmes de la vie et de la mort d'un point de vue juridique. Il avait à cette époque déjà beaucoup d'engagements. Puis il a franchi le pas. Sa fonction de juriste est évidemment la bienvenue pour occuper ce poste. «C'était pour moi une belle chose que d'aider à promouvoir la loi de mourir en dignité. Je fais cela avec beaucoup de plaisir car nous

avons une équipe formidable et pluridisciplinaire et un Conseil d'administration ultra motivé.»

La fin de vie est encadrée par 3 lois au Luxembourg

Cf. encadré page 35.

La loi devrait-elle être améliorée?

Selon Jean-Jacques Schonckert, on pourrait améliorer la loi existante. «Dans la loi, il y a trois choses pas forcément très claires. La première chose, c'est une grande discussion concernant les maladies psychiques. Ce qui est exclu pour le moment, ce sont les démences sauf si les personnes concernées avaient déjà fait leur demande avant de contracter ce genre de pathologie. Il y a encore des choses délicates à ce niveau-là.

Le deuxième élément, dont parle aussi la Commission Nationale de Contrôle et d'Évaluation, ce sont les mineurs mais la société luxembourgeoise n'est pas encore prête à cela. Cela existe

en Belgique. Il y a pourtant aussi des enfants qui ont des maladies incurables avec des souffrances intolérables. La demande qu'on recoit n'est pas énorme à ce niveau-là mais elle existe. Troisièmement, actuellement il n'existe toujours pas de nomenclature relative à l'euthanasie.»

Jean-Jacques Schonckert pense qu'en milieu hospitalier, on pourrait demander à toutes les personnes âgées qui se font hospitaliser, si elles ont signé des dispositions de fin de vie car cela est important. Il en est de même dans les maisons de retraite: cela devrait faire partie des choses qu'on demande et même des mentions obligatoires à indiguer. «Nous avons réussi à positionner nos documents dans le dossier de soins partagés mais comme ce dossier n'est pas encore au point, cela est dommage.»

Jean-Jacques Schonckert nous confiait que «S'il n'existait qu'une seule et unique loi, cela simplifierait le système. Il faudrait avoir un débat national à ce sujet et cela permettrait au public d'être à nouveau informé mais cela n'est pas à l'ordre du jour pour le moment.»

Changement depuis 2021

Depuis le 21 mars 2021, la mort par euthanasie ou le suicide assisté est reconnue comme mort naturelle. Jean-Jacques Schonckert disait: «Cela est une bonne chose car il y avait quelques réticences du corps médical par rapport à cela. C'est encore une belle avancée car avant, une euthanasie ou un suicide assisté auraient pu impliquer des problèmes au niveau des assurances vie par exemple.»

Comment faire sa demande d'euthanasie ou suicide assisté?

La loi exige les conditions suivantes, liées à la situation du patient:

- Le patient doit être majeur, capable et conscient au moment de sa demande
- La demande doit être formulée de manière volontaire, réfléchie, et le cas échéant, répétée, et elle ne doit pas résulter d'une pression extérieure.
- Le patient doit se trouver dans une situation médicale grave et incurable sans issue. Sa situation fait état d'une souffrance physique ou psychique constante et insupportable sans perspective d'amélioration.

Il est important de savoir que si une personne a signé ses dispositions de fin de vie et que son médecin refuse de pratiquer l'euthanasie, c'est au patient ou à la famille de chercher un autre médecin. Si le médecin refuse, il doit en informer le patient sous 24h. Les gens sont mal informés et c'est là que l'association «Mäi Wëllen, Mäi Wee» peut leur venir en aide.

Les fonctions de l'association «Mäi Wellen, Mäi Wee»

Le service d'Écoute et d'Accompagnement (SEA) aide les gens dans leurs démarches de A à Z.

Les membres du SEA précisent bien que le patient a le droit de se rétracter même à la dernière minute s'il le

«S'il n'existait qu'une seule et unique loi, cela simplifierait le système. Il faudrait avoir un débat national à ce sujet et cela permettrait au public d'être à nouveau informé mais cela n'est pas à l'ordre du jour pour le moment.»

> Jean-Jacques Schonckert Président de l'association «Mäi Wëllen, Mäi Wee»

désire. En cas d'euthanasie, ils font un réel accompagnement de la personne et de la famille en totale bienveillance

Le SEA est là pour alléger tout le processus administratif. Ce qui est compliqué est de trouver un médecin favorable à l'euthanasie, parfois un vrai parcours du combattant.

La brochure «Ma volonté en fin de vie»

L'association «Mäi Wëllen, Mäi Wee», avec la collaboration du Ministère de la Famille ainsi que tous les autres acteurs dans le domaine de la fin de vie ont édité une brochure nommée «Ma volonté en fin de vie»: un document vraiment très clair, dans lequel tout est expliqué notamment tout ce qui est relatif à la loi sur l'euthanasie et au suicide assisté.

Ce document est à remplir et à transmettre impérativement au Ministère de la famille afin que les volontés des patients soient enregistrées. On trouve également cette brochure ou ces documents en ligne sur le site www.sante.lu ou sur le site de l'association www.mwmw.lu

Une autre brochure est en cours de création par l'association Mäi Wëllen, Mäi Wee en collaboration avec les médecins: «Elle est ciblée pour les médecins afin de les informer sur les conditions nécessaires dans lesquelles doivent se faire les euthanasies. Ce sera un document complet avec des annexes législatifs, des annexes médicaux, le descriptif du déroulement d'une euthanasie. Comme de nombreux médecins s'informent auprès de nous, nous préparons l'intégralité du protocole. Nous avons beaucoup d'appels de médecins (ou de leurs secrétaires) car il faut dire qu'après l'acte, le volet administratif est assez précis donc ils s'informent à ce sujet. Cette brochure permettra de simplifier un peu les choses.»

Réunions de concertations

L'association fait régulièrement des réunions en soirées avec des médecins où ils discutent de la question.

De plus en plus de médecins à Luxembourg contactent l'association pour se joindre à ces réunions. Beaucoup sont favorables mais ne pratiquent pas l'acte en lui-même

Les changements ces 5 dernières années pour l'association

- L'association a de plus en plus de travail.
- De plus en plus de gens téléphonent pour se renseigner sur la fin de vie et compléter leurs dispositions de fin de vie: les gens sont demandeurs et les membres de l'association sont en mesure de fournir les informations.
- Avec le Ministère de la Famille et tous les autres acteurs dans le domaine de la fin de vie, l'association a participé à une plateforme de fin de vie où tous les acteurs de fin de vie sont impliqués. Jean-Jacques Schonckert est d'avis qu'une telle plateforme facilite les choses à tous les niveaux.

Comment se déroule une euthanasie?

- Le patient est préparé, accompagné, jamais brusqué.
- On injecte par voie intraveineuse un produit létal.
- Dans les 10/15 secondes le patient va s'endormir et le cœur s'arrête de battre plusieurs minutes après. Le tout se fait en douceur et en dignité.

On nous expliquait à l'association que le patient est relaxé, comme avant de s'endormir. Il paraît que les gens «partent» souvent avec le sourire.

L'euthanasie, un droit mais pas une obligation

«Théoriquement quand il y a un droit, une obligation en découle mais pas pour l'euthanasie. Comme il y a des considérations éthiques, on ne peut pas forcer un médecin contre sa volonté à pratiquer un tel acte. Dans ce cas, le droit est en balance avec les considérations éthiques.» nous confie Jean-Jacques Schonckert.

Il y a plusieurs types de refus de la part des médecins:

- Par conviction personnelle.
- Ceux qui ne sont pas à l'aise car on ne leur a pas enseigné cela.
- Selon l'endroit où ils pratiquent, leur hiérarchie ne leur permet pas de le faire.
- Certains médecins ont peur et auraient besoin d'être quidés (ils manquent d'expérience). L'association est là pour les mettre en relation avec des confrères ayant déjà pratiqué cet acte et qui pourront les accompagner.

Où se passent les euthanasies au Luxembourg?

Cela est une importante problématique! Cela peut se faire à l'hôpital quand les gens sont hospitalisés mais clairement, il n'y a pas d'hospitalisations qui se font pour cela (les hôpitaux n'ont pas forcément envie de voir leurs statistiques monter et cela est compréhensible). La plupart des personnes souhaitent faire cela à la maison mais certains n'en ont pas envie à juste titre également. Dans ce cas, il faut trouver d'autres lieux et l'association n'en dispose pas donc elle se «débrouille» pour trouver des lieux et heureusement, certaines associations les aident. Jean-Jacques Schonckert nous disait que l'un des objectifs de l'association est de trouver une maison pour cela.

Les différences dans la **Grande Région**

- Allemagne: Le suicide assisté ou euthanasie y a été dépénalisé. Une décision de justice a autorisé l'euthanasie et cela a fait jurisprudence (décision du 26 février 2020).
- France: L'euthanasie n'est pas autorisée et on se base toujours sur la loi Léonetti de février 2016 qui a créé de nouveaux droits pour les personnes malades en fin de vie. En France, on parle d'euthanasie mais rien n'avance.
- Belgique: La Belgique est très en avance notamment concernant l'application de l'euthanasie sur les mineurs qui est autorisée. La loi luxembourgeoise a beaucoup été inspirée de la loi belge, il y a beaucoup de similitudes.

Déclarations d'euthanasies de 2009 à 2020*

Années	2009 2010	2011 2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
Déclarations	5	14	8	7	8	10	11	8	16	25	112

112 actes d'euthanasie ont été déclarés de 2009 à 2020 au Luxembourg comparé aux 48.196 décès survenus ces mêmes années. (source Statec) Ce sont les dernières statistiques en date qui font partie du 6ème rapport à l'attention de le Chambre des Députés.

*Statistiques qui émanent de la Commission Nationale de Contrôle et d'Évaluation de l'application de la loi du 16 mars 2009 sur l'euthanasie et le suicide assisté.

Un avis éclairé sur l'euthanasie

Il serait compliqué de décrire la carrière de Carlo Bock tant ses activités professionnelles et extra professionnelles ont été nombreuses. Mais il a été un brillant oncologue: il a d'ailleurs été Président du GT oncologie du conseil scientifique auprès du Ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale. Membre du conseil d'administration du Laboratoire National de Santé. Président du conseil d'administration de la Fondation Cancer, Vice-président du plan cancer et Président de la Commission nationale d'évaluation et de contrôle de la loi sur l'euthanasie durant de lonques années jusqu'en janvier 2020. Entretien...

Les patients et le public sont mal informés des différentes dispositions de fin de vie? Pourquoi selon vous?

Personne n'a envie de penser à la mort et je pense qu'on essaye d'éviter de réfléchir sur ce sujet qui reste tabou. Le problème réside aussi peut-être dans le fait que les campagnes d'informations ne sont pas forcément vues quand elles passent, ceci pour différentes raisons. Je pense personnellement qu'il faut une information générale et que d'un point de vue médical, des consultations de fin de vie faites par un médecin seraient nécessaires, consultations suffisamment longues et détaillées autorisées par la Caisse Nationale de Santé. Dans ces consultations chez leur médecin traitant, il serait possible de parler fin de vie incluant l'euthanasie. Ainsi le médecin pourrait informer ses patients, entre autres de la directive anticipée et des dispositions de fin de vie.

La question de l'euthanasie continue à diviser. Accéder à une telle demande, est-ce compatible avec l'éthique médicale ?

La réponse est claire: OUI. Selon moi cela est compatible avec l'éthique médicale: il faut aider le patient et l'euthanasie consiste à aider son patient qui se trouve dans une situation si difficile, qu'il juge que la seule issue pour lui est l'euthanasie !

Vous parliez d'une consultation médico-éthique qui devrait exister pour permettre au patient de poser toutes les questions sur sa fin de vie ? Existe-t-elle enfin ? Comment la verriez-vous, comment devrait-elle être organisée ?

C'est problématique car il n'existe par exemple pas de code pour l'acte d'euthanasie à la C.N.S., et il n'existe pas de consultation médico-éthique.

A mon avis, la Caisse Nationale de Santé n'investit pas assez dans une fin de vie digne avec, par exemple, le fait d'accepter en cancérologie des chambres à un lit. Pour moi, occuper une chambre avec un seul lit, quand on est dans une situation médicale très difficile tel un cancer, telle une insuffisance cérébrale vasculaire, tel un état cardiaque terminal devrait être en 2022 tout à fait normal et n'est pas un luxe. Une chambre seule ne devrait pas s'appeler chambre première classe.

Pourquoi selon vous, y a t-il autant de médecins qui ne pratiquent pas l'acte d'euthanasie alors que la législation l'autorise ? Qu'est-ce qui bloque ? L'impact émotionnel ?

Si nous souhaitons être gentils nous pouvons penser cela. En pratique, il faut savoir que l'acte d'euthanasie prend beaucoup de temps. Cela prend 6 heures: il faut prendre de nombreuses dispositions, il faut parler avec le patient, avec



la famille, les infirmières, reparler avec le patient... Quand on a plus d'expérience, cela prend tout de même 4 heures. Si on procède à une sédation terminale, cela prend peu de temps. Bien sûr, certains médecins ne supportent pas l'euthanasie et il faut les respecter.

Avez-vous pratiqué vous-même beaucoup d'actes d'euthanasie?

J'en ai pratiqué plus de 10.

Avez-vous tenté d'être un porte-parole à ce sujet ?

On m'a beaucoup téléphoné, beaucoup consulté à ce sujet et même encore actuellement même si je ne travaille plus en médecine clinique depuis décembre 2012! Mais je travaillais encore avec mes autres activités. L'arrêt de mon activité clinique m'a permis de prendre le temps de faire des choses que je n'avais pas le temps de faire avant.

Comment avez-vous passé le cap la 1ère fois?

Je dois avouer qu'au début j'avais peur que la loi de 2009 nous limite dans notre liberté et qu'elle gênerait la relation entre le patient et le médecin. J'avais peur qu'il faille demander à une commission, l'autorisation d'euthanasie, qui jugerait comme un tribunal. A l'époque, nous faisions des sédations terminales chez nos patients Pour moi,

la sédation terminale est une mauvaise euthanasie car en général, les gens mettent plusieurs jours avant de mourir. Les gens ne sont évidemment pas conscients mais il y a un tableau clinique qui pour moi n'est pas une fin digne. L'euthanasie par voie intraveineuse est immédiate. C'est cette réflexion et le fait que la loi sur l'euthanasie soit excellente qui m'a fait passer le cap mais avant de le faire, je me suis beaucoup renseigné en Belgique, j'ai échangé avec des anesthésistes. J'étais donc bien préparé mais évidemment tout de même un peu inquiet.

Ouelles sont les réactions des familles après l'acte?

Les relations sont variables mais on a quasiment droit à chaque fois à un remerciement chaleureux.

Qu'auriez-vous envie de dire à vos confrères?

Qu'ils acceptent la volonté de leur patient et que s'ils suivent la loi, ils n'ont absolument rien à craindre

Certains médecins confondent peut-être éthique et religion... mais ces deux concepts ne doivent pas être confondus.

Je pense que la religion appartient au domaine privé. L'Etat est laïque, l'éthique est laïque. Un médecin qui a des principes religieux est en droit de ne pas pratiquer l'euthanasie.

La loi de 2009 a le mérite d'exister mais selon vous, y aurait-il des points à améliorer. Si oui lesquels ?

Il y a déjà eu des améliorations par la loi du 21 mars 2021, c'est-à-dire que clairement l'euthanasie a été qualifiée de mort naturelle, considérée comme la conséguence d'une maladie que le patient juge insuffisamment traitable par d'autres moyens. L'euthanasie est un moyen de traiter une situation exceptionnelle. Le point essentiel à améliorer serait l'obligation des institutions de respecter le choix du patient et de proposer au patient un médecin qui pratique l'euthanasie.

Y a t-il des éléments contrariants pour vous?

Dans certains soins palliatifs, on refuse l'euthanasie alors que la loi précise que c'est un service destiné à des patients souffrant d'une affection grave, incurable en phase avancée ou terminale et qui ont besoin de soins actifs continus coordonnés pratiqués par une équipe pluridisciplinaire dans le respect de la personne soignée visant à couvrir l'ensemble des besoins physiques, psychiques et spirituels de la personne soignée et de son entourage et comportant le traitement de la douleur et de la souffrance psychique. Le service garantit le respect de la loi du 16 mars 2009 sur l'euthanasie ou l'assistance au suicide; ainsi que la loi du 24 juillet 2014 relative aux droits et obligations du patient. Donc c'est dans la loi et cela n'est pas appliqué... Officiellement c'est appliqué mais on ne veut d'euthanasie dans certains hôpitaux. Malheureusement les soins palliatifs ne résolvent pas tous les problèmes.

Apparemment on commence à évoguer le thème de l'euthanasie en Ecole de médecine. C'est une très bonne chose...

C'est juste oui. Les nouveaux médecins seront formés concernant la fin de vie mais à mon avis la fin de vie concerne deux choses: les soins palliatifs et l'euthanasie, la directive anticipée et les dispositions de fin de vie. La directive anticipée fait partie de la loi sur les soins palliatifs et si on ne peut pas y demander l'euthanasie, on peut y notifier beaucoup de choses sur sa fin de vie. Personnellement je pense que la fin de vie devrait être «une» et ne devrait pas être divisée en deux volets (soins palliatifs et euthanasie). Je pense que c'est ridicule et c'est surtout une question de conviction de certains médecins. Cela fait un moment que nous ne sommes plus dans le paternalisme médical. La loi du 24 juillet 2014 relative aux droits et obligations du patient a clairement défini légalement l'importance de la volonté du patient.

Avez-vous rempli vos deux documents?

Oui, j'ai rempli ma directive anticipée et mes dispositions de fin de vie. Je suis évidemment favorable à l'euthanasie selon ma situation médicale.

A mon sens, il faudrait aussi songer dans la loi à légiférer pour des cas extrêmes. Je pense aux mineurs malades pour lesquels la médecine ne peut plus rien faire...

Politiquement, c'est difficile actuellement. Mais on peut regarder là où tout a commencé, aux Pays-Bas où les mineurs entre 16 et 18 ans peuvent avoir une euthanasie et entre 12 et 16 ans, cela est possible aussi si les deux parents sont d'accord. Il existe aussi aux Pays-Bas le protocole de Groningen qui concerne les nouveaux nés désespérément handicapés.

Au Québec, il y a une obligation pour les institutions de trouver un médecin pour un patient qui désire une euthanasie : il nous faudrait une procédure hospitalière qui garantisse le fait que l'acte soit possible. Au Luxembourg, tout serait plus simple si dans la loi cela était stipulé.

Je trouve le cheminement un peu compliqué. Rien que pour trouver un lieu où se faire euthanasie...

On devrait avoir une volonté politique claire pour favoriser l'euthanasie et traiter ces gens qui souhaitent partir dignement. J'ai connu des cas où les gens devaient aller à l'hôtel.

Il existe des lieux que l'on ne cite pas où la chose est possible néanmoins...

Oui mais tout cela n'est pas digne.



Le Docteur Catherine Boisanté-Bourrier est médecin anesthésiste algologue au Centre de traitement de la douleur au Centre Hospitalier de Luxembourg.

Formations

- Formation médicale en anesthésie réanimation et en algologie et soins palliatifs.
- Formation en qualité et management en santé publique.
- Carrière comme médecin hospitalier en anesthésie réanimation.
- Création de la consultation de la douleur au CHL et mise en place des soins palliatifs.
- Directeur médical du CHL pendant 5 ans.
- Participation à la mise en place des programmes qualité douleur au niveau national.
- Présidente du Comité National d'Ethique et de Recherche, CNER depuis 2016.

Vous voyez et traitez des cas de cancers ORL graves. Les cancers de la sphère ORL affectent essentiellement les organes responsables de la déglutition, de la phonation et de la respiration. Les conséquences au quotidien pour vos patients doivent être difficiles n'est-ce pas ?

Dans le cadre des cancers et des douleurs (puisque je suis algolque, je vois ces patients dans le cas de la prise en charge de la douleur), les patients ORL sont effectivement des patients très affectés par la maladie et les traitements.

En premier lieu, il y a les douleurs en rapport avec le traitement chirurgical. Maintenant les techniques chirurgi-



cales ont évolué, la pratique va plutôt vers la préservation d'organes, et s'associe souvent à une chirurgie réparatrice d'emblée, mais cette chirurgie reste pour un certain nombre de patients une chirurgie mutilante et douloureuse avec des impacts sur le fonctionnement de la sphère oropharyngée, siège de la phonation et de la déglutition.

Ainsi, pour les patients qui ont une laryngectomie, il faudra faire une rééducation vocale. Les troubles de la déglutition sont très fréquents et vont nécessiter pour maintenir l'équilibre nutritionnel de faire appel à des techniques d'alimentation par des micro-sondes ou des sondes de gastrostomie (PEG) pour compléter les apports alimentaires par voie orale.

Enfin, il y a le problème de l'image corporelle pour les patients ORL. Ce qui est difficile, c'est de se voir dans le miroir et d'affronter le regard des autres.

Pour d'autres cancers imposant des chirurgies mutilantes, le traumatisme personnel est indéniablement le même

pour l'image corporelle, mais reste dans le domaine de l'intime, pouvant être caché au monde extérieur.

Prenons pour exemple une femme opérée d'un cancer du sein avec une reconstruction ou un patient subissant une chirurgie viscérale avec réalisation de stomie.

Mais ils sont tous des patients qui ont à la fois une souffrance physique mais aussi une très grande souffrance psychologique et qui ont besoin de beaucoup de support.

C'est pourquoi la pluridisciplinarité dans la prise en charge des cancers est primordiale pour soutenir les patients.

Après le cancer, les patients entrent dans une maladie chronique?

Nous avons parlé des douleurs de la chirurgie mais en cancérologie, que ce soit en cancérologie ORL ou pour tout autre cancer, on entre ensuite dans une maladie chronique et nous traitons ce qu'on appelle les effets secondaires des traitements

Nous connaissons les effets provisoires et réversibles de la chimiothérapie comme la perte des cheveux, des sourcils, l'atteinte des ongles, les problèmes cutanés

Il existe malheureusement d'autres effets secondaires qui sont beaucoup plus longs à disparaître. Peuvent persister des neuropathies dues à certains médicaments de chimiothérapie et qui sont pour les patients très invalidantes

Elles provoquent des troubles de sensibilité, des douleurs surtout au niveau des extrémités, des sensations anormales, un peu comme une neuropathie diabétique.

Les traitements par hormonothérapie poursuivis pendant plusieurs années peuvent aussi être difficilement supportés.

La radiothérapie même avec tous les progrès de la radiothérapie conformationnelle et réduction des doses peut aussi provoquer des douleurs provisoires comme les radiodermites ou des atteintes plus prolongées voire définitives (douleurs névralgiques, xérostomie).

Enfin, il y a le traumatisme psychologique de la maladie, le temps de la surveillance, l'appréhension de la récidive, la persistance d'effets secondaires des traitements, les pertes physiques définitives renforçant et entretenant l'état de détresse psychologique des patients.

De ce fait, le patient ressent une sorte de conflit car il est débarrassé de sa maladie mais il subit encore les conséquences qui lui rappellent cette maladie.

Nous avons bien entendu des oncopsychologues qui prennent en charge les patients et nous faisons tout pour que les prises en charge soient précoces et intégrées.

Pourquoi avez-vous eu envie de vous spécialiser contre la lutte contre la douleur ?

La première des choses c'est ma formation avant de venir au Luxembourg. Je travaillais à l'hôpital Lariboisière à Paris où il y avait un département d'anesthésie et un département de neurochirurgie qui ont commencé à s'intéresser à la douleur. En particularité, sur la névralgie du trijumeau et d'autres pathologies douloureuses. A l'époque le traitement était essentiellement interventionnel (thermocoagulation, chirurgie) et médicamenteux. Cela a commencé comme cela.

Puis, comme anesthésiste, je me suis intéressée à la prise en charge de la douleur post-opératoire. Lors du 1er congrès de la société francophone de traitement de la douleur, il y a 35 ans: il v avait été rapporté qu'il n'y avait pas de prescriptions d'antalgiques systématiques post-opératoires en chirurgie dans 50% des cas.

Il est vrai qu'à l'époque, au point de vue des anti-douleurs, nous avions peu de médicaments et qu'au point de vue anesthésique, on utilisait surtout des morphiniques mais nous avions peur des complications, de la dépression respiratoire post-opératoire en tenant compte du fait que la plupart des institutions ne disposaient pas de salles de réveil ou de soins intermédiaires pour surveiller les patients post-opératoires.

Ainsi, j'ai commencé par la prise en charge de la douleur post-opératoire en mettant en place des protocoles. Nous avons développé au CHL l'utilisation des PCA (pompes d'auto-anal-

gésie): c'était important surtout dans la douleur post-opératoire.

La rencontre de certains patients oncologiques ou des patients à douleurs chroniques a fait que nous nous rendions compte que beaucoup souffraient de douleurs qui étaient négligées et pas évaluées. C'est dans les années 80 que nous avons commencé au niveau européen à faire de l'enseignement sur la douleur chronique et que s'est fait la mise en place de services de la douleur et de soins palliatifs

En France et en Belgique, tout est parti des services d'anesthésie/réanimation qui étaient finalement les plus proches des patients et aussi des services de rééducation. Les services de réhabilitation recevaient des patients avec des grosses problématiques de douleurs post-chirurgicales, post-traumatiques dans le cadre de maladies neurologiques.

Ce sont des spécialités qui ont été très sollicitées dans la mise en place de ces formations et où il s'en est suivi la mise en place de structures de consultation de la douleur et du développement des soins palliatifs (qui s'est fait assez tardivement en Europe, notamment par rapport à l'Angleterre).

En Europe, se sont développés les soins palliatifs intégrés et les hospices. Les soins palliatifs intégrés permettent l'absence de rupture dans le parcours du patient.

Que ce soit dans le cadre du cancer ou de maladies systémiques cardio-respiratoires ou neuro-dégénératives, les soins palliatifs peuvent ainsi commencer quand le patient est toujours en phase active de traitement.

Enfin, il y a un soin palliatif terminal lorsque le niveau de soin est arrivé uniquement à des soins de confort, que les thérapeutiques actives ont été arrêtées, on peut parler d'un soin palliatif exclusif.

«Ce qui est difficile, c'est de se voir dans le miroir et d'affronter le regard des autres.»

Docteur Catherine Boisanté

«Il y a peu de patients qui réclament des euthanasies car les patients sont toujours demandeurs de traitements, demandeurs de rentrer dans des protocoles et ce, pendant très longtemps.»

Docteur Catherine Boisanté

Me confirmez-vous que la consommation d'alcool et de tabac en synergie est le principal facteur de risque identifié dans le développement des cancers ORL? Ou pas seulement?

A la fois les cancers ORL mais pour tous les cancers. Les facteurs sont le tabac, l'alcool, l'excès pondéral et la pollution environnementale.

En ce qui concerne l'ORL, il y a effectivement une action directe de l'alcool et du tabac au niveau mugueux mais on sait qu'en dehors de ces deux facteurs, il y a aussi des infections HPV (la même chose que le papillomavirus du cancer du col de l'utérus) et que le HPV peut être responsable de cancers ORL.

Il y a aussi des personnes qui n'ont jamais fumé ni bu qui peuvent avoir un cancer ORL... A cause de cela et du «radio-trottoir», des réseaux sociaux, les campagnes de prévention sont extrêmement dures à mener. Les seuls leviers que trouvent les pays, c'est d'augmenter le prix du tabac et de l'alcool et d'interdire la vente aux mineurs...

Malheureusement, personne jusqu'à maintenant n'a trouvé les leviers de la conscientisation. Et soyons honnêtes, économiquement on ne veut pas. Pour ancrer cela dans les têtes, il faudrait en parler dans les écoles, programmer une véritable éducation sanitaire car après c'est trop tard.

L'augmentation du tabagisme chez les femmes a une incidence directe sur le cancer du poumon qui a augmenté ces 20 dernières années: c'est une notion épidémiologique reconnue.

Mais comment dire aux gens de 20 ans: «Ne buvez pas, ne fumez pas car vous aurez un cancer à 50 ans !», c'est compliqué.

En tant que spécialiste des traitements contre la douleur, que pensez-vous de l'euthanasie?

Il y a deux facons de la voir: en tant que médecin et en tant qu'humain. En terme d'humain, je pense que l'euthanasie est un droit et qu'on a eu la chance au Luxembourg d'avoir une législation qui l'autorise. Je me souviens des travaux parlementaires à la fois sur les soins palliatifs et sur l'euthanasie et j'ai toujours le même regret...

C'est que ces deux lois soient passées en même temps et qu'il n'y a pas eu d'éducation à la population.

Nous avions attendu la loi sur les soins palliatifs excessivement longtemps et le jour où elle est passée, on a passé en même temps la loi sur l'euthanasie. De ce fait, il y a une confusion qui existe encore dans la population. Quand on demande aux patients s'ils ont rempli leur directive anticipée ou fait leur testament de fin de vie, 50% des gens ne font pas la différence entre l'un et l'autre. On a du mal à «récupérer» l'amalgame qui a été fait.

L'euthanasie semble encore être un suiet tabou

Oui ça l'est alors que l'euthanasie est une liberté individuelle. Je pense qu'il ne doit pas y avoir d'opposition entre les soins palliatifs et le droit à l'euthanasie parce qu'on peut très bien accepter des soins palliatifs jusqu'à un



«Ce qui est compliqué c'est que les patients doivent souvent trouver eux-mêmes quelqu'un qui acceptera de pratiquer l'acte d'euthanasie.»

Docteur Catherine Boisanté

certain niveau d'acceptation de la maladie mais qui n'est pas uniquement la douleur physique car souvent la souffrance psychologique est plus importante encore. Donc on peut passer de l'un à l'autre et vouloir à un moment tout arrêter.

J'ai parlé des soins palliatifs intégrés mais je parlerais également de l'euthanasie intégrée dans les soins palliatifs. C'est vraiment mon ressenti et mon avis

Qu'est-ce qui vous semble compliqué dans l'euthanasie au Luxembourg?

Ce qui est compliqué c'est que les patients doivent souvent trouver euxmêmes quelqu'un qui acceptera de pratiquer l'acte d'euthanasie. Selon moi l'euthanasie doit être offerte dans une continuité de la prise en charge des patients.

L'euthanasie n'est jamais une urgence, c'est une réflexion que la personne malade devrait faire et quand je parle des testaments de fin de vie et des directives anticipées, un patient atteint d'une maladie grave, chronique à pronostic vital engagé devrait être informé, pouvoir en parler et y réfléchir.

Certaines institutions et maisons de soins informent leurs patients sur la directive anticipée et les dispositions de fin de vie mais il est vrai que cela n'est pas systématique. Les soins palliatifs et l'euthanasie font partie du parcours de soins du patient et sont des possibilités qui doivent être discutées.

Je comprends complètement que les médecins soient très gênés au niveau

éthique car c'est pour eux une transgression.

Mais personnellement je pense que cette transgression est encore plus grande quand on doit demander à un médecin qui n'a pas été le sien de pratiquer l'acte d'euthanasie. Pour ce médecin là, la transgression est ex-

Dans la pratique, il faut également savoir qu'il y a peu de patients qui réclament des euthanasies car les patients sont toujours demandeurs de traitements, demandeurs de rentrer dans des protocoles et ce, pendant très longtemps. J'ai eu de nombreux patients qui m'ont informée ne pas vouloir aller jusqu'au bout mais dans la réalité, il en a été autrement et ces patients n'ont jamais demandé l'euthanasie à laquelle ils étaient favorables.

Selon vous, quelle est la différence entre une sédation profonde et une euthanasie?

La sédation se fait avec l'accord du patient qui ne veut plus avoir la conscience de ce qu'il se passe et qui ne fait pas de demande de fin de vie.

Je suis anesthésiste et quand je fais une sédation profonde, le principe est réversible. Pour l'euthanasie, le geste est définitif et symboliquement, cela est complètement différent.

Quels sont vos Take-home messages à faire passer à vos confrères?

 Mon message principal est d'écouter les patients et de leur permettre d'exprimer tout au long de leur parcours leurs volontés.

• Je tiens à souligner l'importance de la pluridisciplinarité dans la prise en charge des maladies chroniques, cancéreuses ou non cancéreuses. Ainsi, tout membre de l'équipe pluridisciplinaire pourra recueillir les sentiments du patient, sa souffrance psychologique, ses attentes et ses désirs, les partager et en discuter avec l'équipe. Cela ne tiendra plus seulement dans un rapport solitaire d'une personne à une autre.

La pluridisciplinarité doit aider le patient à la fois dans sa prise en charge et dans sa prise de décision.

La pluridisciplinarité permet une vue à 360° des problèmes du patient, elle permet aussi une décision partagée.

• Pour moi le traitement de la douleur ne passe pas simplement par la prescription de médicaments. On peut utiliser des méthodes non médicamenteuses: faire de la relaxation. de la sophrologie ou autres. Le patient étant partenaire de sa prise en charge.

Si vous aviez une baguette magique dans votre cadre professionnel, quelles seraient les choses que vous changeriez ?

Je souhaiterais plus de valorisation des actes intellectuels en médecine par rapport aux actes techniques diagnostiques et médico-techniques. Ce qui permettrait une meilleure écoute des patients, l'organisation de consultations éthiques, de consultations d'annonce, de la prévention et de l'éducation.

Et j'aimerais la création d'un véritable réseau ville-hôpital en particulier dans le cadre des soins palliatifs. ■



Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution. Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE: Solution injectable (injection) en stylo prérempli (SureClick). La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. 4. INFORMATIONS CLINIQUES: 4.1 Indications thérapeutiques : Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte : Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et chez les patients pédiatriques à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en complément d'un régime alimentaire : en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres théranies hypolinémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres théranies hypolinémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Hypercholestérolémie familiale homozyoote : Repatha est indiqué chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozyoote en association avec d'autres théragies hypolipémiantes. Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie : Repatha est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque : en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. 4.2 Posologie et mode d'administration : Avant de débuter le traitement par evolocumab, les causes secondaires d'hyperlipidémie ou de dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues. Posologie : Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote): Adultes et patients pédiatriques (à partir de 10 ans): La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans ; La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse. Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie chez l'adulte ; La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. Populations spéciales : Patients âgés (≥ 65 ans) : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. Patients insuffisants rénaux : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir la rubrique 5.2). Patients insuffisants hépatiques : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ; voir la rubrique 4.4 pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère. Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Repatha n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ou chez les patients pédiatriques présentant d'autres types d'hyperlipidémie. Mode d'administration : Voie sous-cutanée. L'evolocumab doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. L'evolocumab ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli: La dose de 140 mg doit être administrée en utilisant un seul stylo prérempli. La dose de 420 mg doit être administrée en utilisant trois stylos préremplis dans un délai de 30 minutes. Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir recu une formation adéquate. L'administration d'evolocumab peut évalement être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit. À usage unique exclusivement. 4.3 Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. 4.8 Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité; Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés aux doses recommandées sont une rhinopharyngite (7,4%), une infection des voies respiratoires supérieures (4,6%), des dorsalgies (4,4%), des arthralgies (3,9%), la grippe (3,2%), et des réactions au site d'injection (2,2%). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Liste des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés et via les déclarations spontanées sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/10) à < 1/10) à neu frénuent (> 1/1 000 à < 1/ immunitaire : Fréquent : Hypersensibilité, éruntion cutanée : Peu fréquent : Urticaire, Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rare : (Fedème de Quincke. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent : Dorsalqie, arthralqie, myalqie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : Réactions au site d'injection¹ ; Peu fréquent : Syndrome de type grippal. "Voir la rubrique Description de certains effets indésirables. Description de certains effets indésirables : Réactions au site d'injection : Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient une ecchymose, un érythème, une hémorragie, une douleur au site d'injection et un gonflement. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Repatha ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote. Une étude clinique destinée évaluant les effets de Repatha a été réalisée chez 158 patients pédiatriques âgés de ≥ 10 à < 18 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et les données de sécurité pour cette population pédiatrique ont été cohérentes avec le profil de sécurité connu du médicament chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Vingt-six patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités par Repatha dans les études cliniques réalisées chez les patients âgés de ≥ 10 à < 18 ans. Aucune différence en matière de sécurité n'a été constatée entre les patients pédiatriques et les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. Sujets âgés : Parmi les 18 546 patients traités par evolocumab au cours des essais cliniques en double aveugle, 7 656 (41,3 %) avaient ≥ 65 ans, et 1 500 (8,1 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes. Immunogénicité : Dans des études cliniques, 0,3 % des patients (48 patients sur 17 992) qui ont reçu au moins une dose d'evolocumab ont développé des anticorps de liaison. Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticoros de liaison, la présence d'anticoros neutralisants a écalement été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticoros neutralisants. La présence d'anticoros de liaison antievolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de l'evolocumab. Le développement d'anticorps anti-evolocumab n'a pas été détecté dans les essais cliniques de patients pédiatriques traités par Repatha <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>; La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ; Division Vigilance ; Avenue Galilée 5/03 ; 1210 BRUXELLES ; Site internet : www. notifieruneffetindesirable.be ; E-mail adr@afmps.be. Luxembourg: Direction de la Santé ; Division de la Pharmacie et des Médicaments ; 20, rue de Bitbourg ; L-1273 Luxembourg-Hamm ; Tél : (+352) 2478 5592 ; E-mail : pharmacovigilance@ms. etat.lu. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas. Représentant local : s.a. Amgen, Telecomlaan 5-7, B-1831 Diegem, tél 02/775,27.11. 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/15/1016/002-005. Statut légal de délivrance : Médicament sur prescription médicale. Date de mise à jour du RCP abrégé : novembre 2021.





Axura® 10 mg comprimes (20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de 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 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 pendant ou en denois des repas. Adultes: la dose maximaie recommandace est de 2 un gin de rois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression possoigique de 5 mg par semaine au cours des richis premières semaines. A partir de la 4* s'emaine, 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 MIDA doit être évriée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée doivent être étroitement surveillés. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*: L'dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques, neuroleptiques, batorlène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphane, phénytoine, cimetidine, rantitidine, procainamide, quinidine, nicculine, hydrochlorrothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyde hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784



patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des évènements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les évènements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, dyspnée, constipation et céphalée. Surdosage* Propriétés pharmacodynamiques*: médicament anti-démence, code ATC: N06DX01. Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative. La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Propriétés pharmacocinétiques*: biodisponibilité absolue d'environ 100 %; Tmax entre 3 et 8 heures; 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 alcalinas 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; 10 mg; 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse.100, 60318 Frankfurt/Main.





La législation pharmaceutique de l'UE connue sous le nom de règlement sur les essais cliniques (règlement (UE) n° 536/2014) est entrée en vigueur le 31 janvier 2022, abrogeant la directive sur les essais cliniques (CE) n° 2001/20/CE. Le nouveau règlement vise à garantir que l'UE offre un environnement attractif et favorable à la réalisation de recherches cliniques à grande échelle, avec des normes élevées de transparence publique et de sécurité pour les participants aux essais cliniques.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) s'appuie sur les résultats d'essais cliniques menés par des laboratoires pharmaceutiques pour formuler ses avis sur l'autorisation des médicaments.

Bien que l'autorisation des essais cliniques se produise au niveau national, l'EMA joue un rôle clé en garantissant que les normes de bonnes pratiques cliniques (BPC) sont appliquées dans l'ensemble de l'Espace économique européen (EEE) en coopération avec les États membres. Elle gère également une base de données d'essais cliniques réalisés dans l'Union européenne (UE).

La législation actuellement en vigueur au Luxembourg dont notamment le règlement grand-ducal de 2005 (BPC) et la loi du 8 mars 2018 qui précise qu'aucun «essai, étude ou expérimentation clinique ne peut être pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sans autorisation préalable du ministre, les avis de la Direction de la santé et du Comité national d'éthique de recherche ayant été demandés au préalable».

La mission d'évaluation des essais cliniques de médicaments à usage humain fait partie des attributions de la Division de la Pharmacie et des

Médicaments (DPM). La DPM se prépare à accompagner l'implémentation du nouveau règlement européen, mieux connu des initiés sous l'acronyme CTR pour «Clinical Trial Regulation»

Objectifs et avantages de la CTR

Le règlement sur les essais cliniques harmonise les processus d'évaluation et de supervision des essais cliniques dans toute I'UE.

L'évaluation, l'autorisation et la supervision des essais cliniques relèvent de la responsabilité des États membres

de l'UE et des pays de l'Espace économique européen (EEE).

Avant le règlement, les promoteurs d'essais cliniques devaient soumettre les demandes d'essais cliniques séparément aux autorités nationales compétentes et aux comités d'éthique de chaque pays pour obtenir l'autorisation réglementaire de mener un essai clinique.

Le règlement permet aux promoteurs de soumettre une demande en ligne via une plateforme en ligne unique connue sous le nom de système d'information sur les essais cliniques (CTIS) pour obtenir l'autorisation de mener un essai clinique dans plusieurs pays européens, ce qui rend plus efficace la réalisation de tels essais multinationaux.

Le règlement permet également aux États membres de l'UE d'évaluer et d'autoriser ensemble ces demandes plus efficacement, via le système d'information sur les essais cliniques.

L'objectif est de favoriser l'innovation et la recherche dans l'UE, en facilitant la conduite d'essais cliniques de plus grande envergure dans plusieurs États membres de l'UE/pays de l'EEE.

Parmi les autres avantages clés le règlement vise à:

- améliorer le partage d'informations et la prise de décision collective sur les essais cliniques;
- accroître la transparence des informations sur les essais cliniques;
- garantir des normes de sécurité élevées pour tous les participants aux essais cliniques de l'UE.



Le Système d'information sur les essais cliniques ou CTIS

Le système d'information sur les essais cliniques (CTIS) permet le flux d'informations entre les promoteurs d'essais cliniques (chercheurs ou entreprises qui mènent un essai clinique et collectent et analysent les données), et les autorités réglementaires des États membres de l'Union européenne (UE), des pays de l'Espace économique européen (EEE) et la Commission européenne, et ce tout au long du cycle de vie d'un essai clinique. Le CTIS a été mis en ligne avec un site Web public consultable le 31 janvier 2022.

En vertu du règlement CTR, les promoteurs d'essais cliniques peuvent utiliser le système d'information sur les essais cliniques (CTIS) à partir du 31 janvier 2022, mais ne sont pas obligés de l'utiliser immédiatement, conformément à une période de transition de trois ans. Les régula-

«Le nouveau règlement CTR imposera une nouvelle méthodologie pour la réalisation d'essais cliniques de médicaments dans l'Union européenne (UE). Le règlement harmonise les procédures de soumission, d'évaluation et de supervision d'essais cliniques de médicaments dans l'UE par le biais du système central d'information sur les essais cliniques (CTIS).» teurs nationaux des États membres de l'UE et des pays de l'EEE sont tenus d'utiliser le CTIS à partir du 31 janvier 2022.

Le système a les fonctionnalités suivantes:

- permet aux promoteurs de demander une autorisation d'essai clinique dans jusqu'à 30 pays européens avec une seule demande en ligne;
- permet aux régulateurs nationaux de traiter en collaboration les demandes d'essais cliniques dans plusieurs pays, de demander des informations supplémentaires, d'autoriser ou de refuser un essai et de superviser un essai autorisé;
- facilite l'extension des essais à d'autres pays de l'EEE;
- permet la transparence et l'accès aux informations pour toute partie intéressée par les essais cliniques menés dans l'EEE via un site Web consultable par le public dans les langues de officielles de l'UE (https://euclinicaltrials.eu/)

Les essais cliniques au centre du dossier d'AMM

Les différentes phases des essais cliniques sont des étapes incontournables du développement d'un médicament car leurs résultats conditionnent son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA est chargé de procéder à l'évaluation d'un médicament à usage humain pour lequel une autorisation de mise sur le marché à l'échelle de l'UE est demandée. Dans le cadre de son travail d'évaluation scientifique, le CHMP examine les données des essais cliniques incluses dans la demande.

Les données des essais cliniques sont incluses dans les rapports d'études cliniques qui constituent une grande partie des dossiers de demande déposés par les entreprises pharmaceutiques sollicitant une autorisation de mise sur le marché via l'Agence.

Les évaluations sont basées sur des critères purement scientifiques et déterminent si les médicaments concernés satisfont ou non aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité requises conformément à la législation de l'UE. Le suivi de toutes les procédures peut s'avérer long et difficile, à la fois pour les promoteurs d'essais cliniques.

Essais cliniques pendant la pandémie liée à la COVID-19

La gestion des essais cliniques a dû être revue et adaptée à cause de la pandémie de COVID-19.

Il a fallu faire face aux situations extraordinaires que présente la pandémie. Par exemple, l'auto-isolement ou la mise en guarantaine des participants à l'essai, l'accès limité aux lieux publics (y compris les hôpitaux) en raison du risque de propagation des infections et la réaffectation des professionnels de la santé.

Par ailleurs, les autorités réglementaires ont dû faire preuve de flexibilité et fournir des guidances supplémentaires notamment sur:

- les modalités de distribution de médicaments aux participants des essais. Cela tient compte des mesures de distanciation sociale et des éventuelles limitations au niveau du site où a lieu l'essai et des ressources hospitalières moins disponibles;
- la vérification à distance des données sources des dossiers des participants dans le cadre des mesures de distanciation sociale.

L'EMA a également fourni des recommandations et des conseils spécifigues sur les essais cliniques pour les traitements COVID-19, y compris la nécessité de grands protocoles d'essais multinationaux.

Ceci était conforme à l'appel du CHMP exhortant la communauté de recherche de l'UE à donner la priorité aux grandes études cliniques contrôlées randomisées, car elles sont les plus susceptibles de générer les preuves concluantes nécessaires pour permettre le développement et l'approbation rapides de traitements potentiels contre le COVID-19.

Le CHMP était préoccupé par le nombre de petites études ou de programmes d'utilisation compassionnelle à travers l'Europe qui ne sont probablement pas en mesure de générer le niveau de preuve requis pour permettre des recommandations. De telles études ne seraient pas dans le meilleur intérêt des patients. C'est pourquoi les recommandations de l'EMA ont également souligné la nécessité d'inclure tous les pays de l'UE dans ces essais.

«Pendant la pandémie, les autorités réglementaires ont dû faire preuve de flexibilité et fournir des guidances supplémentaires, y compris la recommandation de mener de grands protocoles d'essais multinationaux, plutôt que des petits essais mononationaux.»

Accélération des essais cliniques dans l'UE: le rôle de la CTR et l'initiative ACT EU

L'Europe possède bon nombre des éléments nécessaires pour créer un environnement favorable à l'innovation et à la recherche et au développement, notamment un secteur des sciences de la vie de classe mondiale. une vaste infrastructure de soins de santé capable de soutenir la recherche clinique, une abondance de données sur les soins de santé disponibles auprès des systèmes de santé publique et une médecine universitaire de haut niveau

Environ 40% des essais cliniques qui sont initiés par des universités, sont souvent petits et presque tous mono-nationaux, et environ 60% par l'industrie pharmaceutique, avec un passage récent à des essais plus académigues effectués pendant la pandémie de COVID19.

Les deux groupes d'essais ont besoin d'un soutien et d'une habilitation plus importants pour que l'Europe puisse s'épanouir en tant que pôle mondial de la recherche clinique, à la fois dans le développement de nouveaux médicaments et dans l'amélioration de l'utilisation des médicaments existants.

L'environnement actuel des essais cliniques est difficile. Les événements récents, y compris la pandémie de COVID-19, ont démontré une absence relative d'essais multi-états et impactants dans l'UE et l'analyse des demandes d'essais cliniques continue de montrer l'enregistrement d'une prépondérance d'études se déroulant dans un seul État membre.

Le manque d'harmonisation des exigences réglementaires entre les États membres complique la soumission de demandes d'essais multi-États. Les autorisations d'essais plus lentes qui en



résultent pourraient affecter négativement la réactivité de la recherche, ce qui est particulièrement inquiétant pendant une crise de santé publique en évolution rapide.

De plus, les dépenses pour mener des essais sont élevées. Pris ensemble, ces éléments pourraient en partie expliquer les résultats d'une analyse des demandes centralisées d'autorisation de mise sur le marché ayant montré une baisse de l'inclusion des résultats d'essais générés dans l'UE.

Pour y remédier, les leçons tirées des adaptations réglementaires mises en place pendant la pandémie pourraient continuer à être appliquées pour générer un environnement de recherche plus réactif.

Reconnaissant la nécessité d'améliorations, combinées à l'application du nouveau règlement sur les essais cliniques au 31 janvier 2022, la stratégie

à l'horizon 2025 du réseau EMA des agences réglementaires et la stratégie pharmaceutique de la Commission ont formulé des recommandations pour favoriser l'innovation dans les essais cliniques à travers l'initiative ACT-EU.

Les objectifs de l'initiative ACT-EU

- 1. Optimiser l'environnement de l'UE pour la recherche clinique en Europe, tout en maintenant un niveau élevé de protection des participants, de robustesse et de transparence des données:
 - a. Renforcer le leadership et la coordination de l'autorisation et de l'exécution des essais cliniques.
 - b. Optimiser la surveillance éthique et intégrer davantage les comités d'éthique dans le cycle de vie réglementaire des essais cliniques et des médicaments.

«Les leçons tirées des adaptations réglementaires mises en place pendant la pandémie pourraient continuer à être appliquées pour générer un environnement de recherche plus réactif.»

- c Soutenir la conduite d'essais cliniques multinationaux à grande échelle avec une portée géographique plus large.
- d. Réduire la charge administrative et accroître l'efficacité.
- 2. Renforcer les essais cliniques qui fournissent des preuves décisionnelles pour les besoins médicaux non satisfaits, les maladies rares, et sur les vaccins et les thérapeutiques pour les crises de santé publique et les pandémies, en assurant le soutien aux organismes d'évaluation des technologies de la santé (HTA) ainsi qu'aux sponsors universitaires et PME.
- 3. Renforcer l'impact des essais cliniques européens grâce à des avis scientifiques d'excellence et coordonnés en complément de l'autorisation d'essai et pour soutenir l'autorisation de mise sur le marché et l'accès tout au long du cycle de vie du médicament.
- 4. Inciter toutes les parties prenantes à assurer de manière proactive le développement et la distribution de médicaments inclusifs axés sur le patient dans toutes les populations.
- 5. Assurer une position européenne claire et unifiée sur les essais cliniques avec une stratégique visible au niveau international.
- 6. Renforcer les capacités dans tous les aspects du développement de médicaments et de la science réglementaire grâce, entre autres, à la collaboration avec le milieu universitaire en recherche et en formation.

Liens utiles:

- Site de l'Agence européenne des médicaments: https://www.ema.europa.eu/en/ human-regulatory/research-development/ clinical-trials/clinical-trials-regulation
- Site de la Direction de la santé/Section Pharmacie et Médicaments: https://sante. public.lu/fr/espace-professionnel/domaines/pharmacies-et-medicaments/recherche-biomedicale.html

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de pouvelles informations re latives 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: Erleada 60 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé (égèrement jaundatre à vert grisatire, de forme oblongue (16,7 mm de long x 8,7 mm de large), avec l'inscription «AR 60 » imprimée sur une face. Indications thérapeutiques: Erleada est indiqué: «A dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une atteine der de la prostate de sossant à la sociation in made de la prostate métastique, e dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). Posologie et mode d'administration: Le traitement par apalutamide doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate. Posologie: La dose recommandée est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par

patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible le jour même, et reprendre le schéma normal le lendemain. Le

patient ne doit pas prendre de comprimés

supplémentaires pour compenser la dose oubliée Si une toxicité de grade ≥ 3 ou un effet indésirable

intolérable est éprouvé par un patient, plutôt que intolerable est epitode par un patient, pitot que d'arrêter définitivement le traitement, l'administration doit être suspendue jusqu'à amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 ou

au grade d'origine, puis doit être reprise à la même dose ou à une dose réduite (180 mg ou 120 mg), si nécessaire. Pour connaître les effets

indésirables les plus fréquents voir rubrique

indesirabiles les plus frequents, voir rubrique Effets Indésirabiles. Populations particulières: Sujets àgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients àgés. Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou

modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère car l'apalutamide n'a pas été étudié dans cette

population. Si le traitement est initié, les patients

doivent être surveillés pour les effets indésirables mentionnés à la rubrique Effets

indésirables et la dose réduite comme indiqué à la rubrique Posologie et mode d'administration Insuffisance hépatique: Aucun ajustement poso-logique n'est nécessaire chez les patients présen-

tant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh, respectivement) à l'instauration du traitement.

Erleada n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car aucune donnée n'est disponible dans cette popuet l'apalutamide est principalement éliminé par voie hépatique. <u>Population</u> <u>pédiatrique</u>: Il n'existe pas d'utilisation justifiée de

l'apalutamide dans la population pédiatrique. Mode d'administration: Voie orale. Les comprimés

doivent être avalés entiers et peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **Contre-indica**tions: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Femmes enceintes ou susceptibles de l'être. **Effets indésirables:** <u>Résumé du profil de sécurité</u>: Les effets

Hasume du promi de securire: Les erreits indésirables les plus fréquents sont: fatigue (26 %), éruption cutanée (26 % tous grades confondus et 6 % de grade 3 ou 4), hypertension (22 %), bouffée de chaleur (18 %), arthralgie (17 %), diarriée (16 %), chute (13 %) et poids diminué (13 %). Les autres effets indésirables importants incluent fractures (11 %) et

hypothyroïdie (8 %). <u>Tableau récapitulatif des</u> <u>effets indésirables</u>: Les effets indésirables rapportés pendant les études cliniques sont classés

portes perdant les écudes climiques sont classes col-cidessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/100); rare (≥ 1/10 000 à < 1/100); rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000); riber sare (< 1/10 000) à 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 par ordre décroissant de gravité. Tableau 1: Effets indésirables identifiés lors des études cliniques: Classe de Systèmes d'Organes: Effet indésirable et fréquence. Affec-

voie orale. La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRHa) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Si le

la rubrique « Description d'une sélection d'effets indésirables»: « Effet la riunique de la post-punt d'he servición d'ente indesirable observé post-commercialisation; h Voir résumé des caractéristiques du produit; l'Inclut fracture des côtes, fracture vertébrale lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture vertébrale thoracique, fracture du membre supérieur, fracture du

Prix ex-usine Erleada excl. TVA € 2925.56 112 x 60 mg comp.

indésirables d'éruption cutanée ont été rapportés chez 26 % des patients traités par apalutamide

Des éruptions cutanées de grade 3 (définies

comme couvrant une surface corporelle [SC] > 30 %) ont été rapportées chez 6 % des

patients traités par apalutamide. Le nombre de

jours médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 83 jours. Chez soixante-dix-huit pourcent des patients, l'éruption s'est résolue

dans un délai médian de 78 jours. Les médicaments utilisés ont inclus les corticoïdes topiques, les antihistaminiques oraux et 19 %

des patients ont recu des corticoïdes sys

témiques. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, le traitement a été interrompu

chez 28 % d'entre eux et la dose réduite chez 14 % d'entre eux. L'éruption cutanée est réapparue chez 59 % des patients ayant eu une interruption de traitement. Le traitement par

apalutamide a été arrêté chez 7 % des patients ayant présenté une éruption cutanée. *Chutes et fractures*: Dans l'étude ARN-509-003, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des

rractures ont ete rapportees cnez 11,7 % des patients traités par apalutamide et 6,5 % des patients traités par placebo. La motité des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de fracture dans les deux groupes de traitement. Des chutes ont été rapportées chez 15,6 % des patients traités par apalutamide versus

ayant reçu le placebo. Dans une étude randomisée chez des patients atteints de mHSPC

(TITAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4% des patients traités par apalu-

de 32,9 mois pour l'apalutamide et de 11,5 mois pour le placebo, des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire sont survenues chez 4 % des patients traités par apalutamide et 1 % des patients ayant reçu le placebo (voir cidessus). Dans l'étude TITAN, des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire sont

avant recu le placebo n'est décédé des suites de

ayant reçu le piaceoù l'est deceue des suites de cette anomalie. *Hypothyroïdie* : Une hypothyroïdie a été rapportée chez 8 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients sous placebo,

selon les évaluations de la thyréostimuline (TSH) tous les 4 mois. Aucun événement indésirable de

grade 3 ou 4 n'a été observé. Une hypothyroidie s'est produite chez 30 % des patients recevant déjà une hormonothérapie thyroïdienne de substitution dans le bras apalutamide et chez

sacrum fracture de la main, fracture du pubis, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture par compression, fracture du cartilage costal, fracture des os du visage, fracture du membre inférieur, fracture ostéoporotique, fracture du poignet, fracture du po fracture de stress fracture traumatique fracture des vertèbres cervicales fracture du col du fémur fracture du tibia Voir ciinacture de suess, inacture traumatque, inacture des verteures cenvicaies, inacture du coi du reindi, inacture du duit voir d'essous. <u>Description d'une sélection d'effets indésirables:</u> Eruption cutanée : L'éruption cutanée associée à l'apalutamide était le plus souvent décrite comme maculaire ou maculopapuleuse. L'éruption cutanée inclut: éruption, eruption maculopapuleuse, éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse,

desquamation cutanée, éruption génitale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, cloque, papule, permit desquamation cutanée, éruption pustuleuse, cloque, papule, pemphigoride bulleuse, érosion cutanée, dermatite et éruption vésiculaire. Des effets Erleada * (apalutamide) tablets **AGISSEZ RAPIDEMENT ET** PROLONGEZ LA DURÉE DE VIE 1-5 ERLEADA® (apalutamide) + ADT **◎** EFFICACE 2-5 GÉNÉRALEMENT BIEN TOLÉRÉ 2-5 PERMET DE GARDER TOUTES LES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LES STADES 2-5 REMBOURSÉ POUR 1: - mHSPC 1-0,0 % des patients traiteis par algaluarine versus 9,0 % des patients recevant le placebo. Cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire: Dans une étude randomisée chez des patients atteints de nmCRPC (SPARTAN), une cardio-pathie ischémique est survenue chez 4% des patients traités par apalutamide et 3% des patients - HR nmcRPC survenue chez 4% des patients traites par apalu-tamide et 2% des patients ayant reçu le placebo. Au cours des études SPARTAN et TITAN, 6 patients (0,5 %) traités par apalutamide et 2 patients (0,2 %) ayant reçu le placebo sont décédés d'une cardiopatifie ischémique. Dans l'étude SPARTAN, avec une exposition médiane iscnemiques ou systeme cereorovasculare som survenues en une proportion similaire chez les patients des groupes apalutamide (1,5 %) et placebo (1,5 %). Au cours des études SPARTAN et TITAN, 2 patients traités par apalutamide (0,2 %) sont décédés d'une nomalie ischémique du système cérébrovasculaire et aucun patient services les consenses de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par la consense de la consense de la consense par l ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentair Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer thérapie de privation androgénique à haut risque: délai de doublement nent du PSA ≤ 10 mois de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque mCRPC = cancer métastatique de la prostate résistant à la castration élevé de développer une maladie métastatique et dans le traitement des hommes cancer de la prostate métastatique hormonosensible mHSPC = adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) nmCRPC = cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). utous endocriniennes: <u>Fréquent</u>: hypothyroidie⁵.

Troubles du métabolisme et de la nutrition: <u>Fréquent</u>: hypothyroidie⁵.

Troubles du métabolisme et de la nutrition: <u>Fréquent</u>: hypothyroidie⁵.

Très <u>fréquent</u>: appêtit diminué. <u>Fréquent</u>: hypothyroidie⁵.

dysqueusle, anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire⁵: <u>Peu fréquent</u>: convulsions⁴ Affections cardiaques: <u>Fréquent</u>: cardiopathie ischémique⁶: <u>Fréquence indéterminée</u>: Allongement de l'intervalle 0T. Affections vasculaires: <u>Très fréquent</u>: boutfee de chaleur, hypotension. Affections gastrointestinales: <u>Très fréquent</u>: directions de la peau et itsus suous-cultaire. <u>Très fréquent</u>: circuption cutanée! <u>Fréquent</u>: alopécie. <u>Fréquence indéterminée</u>: syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse

3 % des patients dans le bras placebo. Chez les patients de recevant pas d'hormonthérapie thyroïdienne de substitution, une hypothyroïdie s'est produite chez 7 % des patients traftés par apalulamide et chez 2 % des patients recevant le placebo. L'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, lorsqu'elle est cliniquement indiquée, doit être padorios occurante placedos. En <u>Dictaration representante</u> o suspendios a suspendios a suspendios con a consistente de la consistencia del la consi Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boite Postale 97, 1000 BRUKELLES Madou, Site internet: www.neificunaffetindesirable. be, e-mail: adr@afmps.be. Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bătiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRIU de Nancy - Holpitux de Brabois, Rue du Morvan, 34 511 VANDOEUVRE LES NAKOY CEDEX, 161: (+33) 3 38 36 50 85 787, e-mail: cpp@chru-nancyfr (Du Direction de la Santé, Division de la Pharmaccie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél.: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire: hittps://quichet.public.lu/trenterprises/sectoriel/sante/medecils/antification-effets-indesirables-medicaments.html.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Janssen-Cilag International NV, Turrhoutseweg 50, Be-2340 Beerse, Belgique. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1718/1342/001; EU/1/18/1342/002; EU/1/18/1342/002; EU/1/18/1342/003. MODE DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE: 18/11/2021. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

rigation et de devens son les de la composité indiquées des effets indésirables se basent sur la période de suivi contrôlée vs placebo des études cliniques; ^s Inclut hypothyroidie, augmentation de la tripocitimulines asnyuine, diminution de la triyroxine, thyroidite auto-immune, diminution de la drivine tibre, diminution de la tripodothyronine; ^s Inclut accident ischénique transitoire, accident cérébrovasculaire, trouble cérébrovasculaire, accident ischémique cérébral, artériosclérose carotidienne, sténose carotidienne, hémiparésie, infarctus lacunaire, accident

vasculaire dérbar l'acunaire, infarctus cérébral thrombotique, encéphalopathie vasculaire, infarctus érébelleux, infarctus cérébral et ischémie cérébrale; "Inclut morsure de langue; "Inclut angine de poitrine, angor instable, infarctus du myocarde, infarctus de infarctus du myocarde, infarctus du

Références: 1. ERLEADA (apalutamide) summary of product characteristics. 2. Small EJ, et al. Annals of Oncology 2019 Nov 1;30(11)-1820 3. Smith, et al. Eur. Urol. 2021; 79(1): 150-158 4. Chi KN, et al N Engl J Med. 2019; 381(1):13-24 5. Chi KN, et al. JC0 2021; 39(20); 2294-2303

Téléphone: 0800 - 93 377 (BE) / 800 29 504 (LUX) • E-mail: janssen@jacbe.jnj.com • Internet: www.janssen.com/belgium



REAGILA® GELUL. 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • 1x21 REAGILA® GELUL. 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • 1x98

€ 293.23

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Reagila 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg, gélules COMPOSITION QUALITATIVE ET

maines après le début du traite-ment par cariprazine et après une

modification de la posologie. Re

lais 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

etre envisagé, avec un arrêt pro-gressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traite-ment par cariprazine. Relais de

cariprazine par un autre antipsy-chotique: Lors du relais de cari-

prazine par un autre antipsycho-tique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est

nécessaire, le nouvel antipsycho-tique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le

traitement par cariprazine est ar rêté. Il convient de tenir compte

du fait que la concentration plas

matique 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 insuf-fisance 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 insuf-fisance rénale sévère (Clcr < 30

ml/min). L'utilisation de la caripra

zine n'est pas recommandée chez les patients présentant une

insuffisance rénale sévère. Insuffi-

sance hépatique: Aucun ajuste-ment de la posologie n'est néces-

saire 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

natients présentant une insuffi-

sance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et

 L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffi-

sance hépatique sévère. Per

sonnes âgées: Les données dis-ponibles chez les personnes

âgées de ≥ 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffi-santes 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. Popula-tion 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'admi-nistration: Reagila est à prendre par voie orale, une fois par jour, à la même heure de la journée,

avec ou sans nourriture CONTRE-INDICATIONS Hy

persensibilité à la substance ac

d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 EFFETS INDÉSIRABLES Résumé du

profil de sécurité: Les effets indé-sirables 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 événe-

(17,5 %). La plupart des événe-ments étaient d'intensité légère à

modérée. Liste des effets indési-

rables: Les effets indésirables sont issus de données regrou pées provenant d'études portant

sur la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie et sont présen-tés par Système Organe Classe

concomitante

tive ou à l'un des excipients. ministration

QUANTITATIVE Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalant à 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg de cariprazine FORME PHARMACEUTIQUE Gélule INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** <u>Posologie</u>: La dose initiale re-commandée 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 par pariera de 1,5 mis, jusqu'à une dose maninale de d'ingrour, si beson. La dose entrate la plus basse duit etre maintenue, selon l'avis clinique du méderior tratiant. En raison de la longue demi-vice de la cariprazine et de ses métabo-lites 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 se

tions du système nerveux: Très fréquent: Akathisie², Parkinsonisme³. Fréquent: Sédation, Sensation vertigineuse, Dystonie³, Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux². Peu fréquent: Léthargie, Dysesthésie Dyskinésie⁶, Dyskinésie tardive. Rare: Crises d'épilepsie/Convulsions, Amnésie, Aphasie. Fréquence indéterminée: Syndrome malin des neuroleptiques. **Affections oculaires**: Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: Irritation oculaire, Elévation de la pression intraoculaire, Troubles de l'accommodation, Baisse de l'acuité visuelle. Hare: Photophobie, Cataracte Affections de l'oreille et du labyrinthe: Peu fréquent: Vertige, Affections cardiaques: Fréquent: Tachyayrinnie, Peu fréquent: Troubles de la conduction cardiaque, Bradyarythmie, Intervalle QT prolongé à l'électrocardio-gramme, Onde T anormale l'électrocardio

gramme. **Affections vasculaires** Fréquent: Hypertension. Peu fré quent: Hypotension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Peu fréquent: Hoquet. Affections gastrointes-Fréquent: Nausées, tion, Vomissements. Constipation, Peu fréquent: Reflux gastrooeso-phagien. Rare: Dysphagie. Affec-tions hépatobiliaires: Fréquent: Élévation des enzymes hépa-tiques. Peu fréquent: Élévation de la bilirubinémie. Fréquence indéterminée: Hépatite toxique Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Pru-rit. Rash. Affections musculosquelettiques 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 périnatales: Fréquence indéter-minée: Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveauné. medicamenteux du nouveaune. Troubles généraux et anoma-lies au site d'administration: Fréquent: Fatigue. Peu fréquent: Soif. 'Troubles du sommeil : in-somnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie hypersomnie, insomnie d'endor missement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, in-somnie du petit matin. ²Akathisie: akathisie, hyperactivité psycho-motrice, impatiences. ³Parkinso-nisme: akinésie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, troubles de la marche, hy-pokinésie, raideur articulaire. pokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire. raideur lo-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme. ⁴Dystonie: blépharospasme, dystonie, ten-sion musculaire, dystonie oro-mandibulaire, torticolis, trismus. 5Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux trouble de l'équilibre, bruxisme. bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la glabelle anormal, hyporéflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersaliva-tion, troubles des mouvements de la langue. [®]Dyskinésie : cho-réoathétose, dyskinésie, faciès grimaçant, crise oculogyre, serterior de la laceure. Péders protrusion de la langue Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après au torisation du médicament est im-portante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable sus pecté via le système national de déclaration – Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigi-lance : Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Site internet: www.
afmps.be e-mail: adverse-drugreactions@fagg-afmps.be.
Luxembourg: Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxem-bourg, 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/didicaments/index.htm TITULAIRE DE L'AUTORISA-



REMBOURSÉ À 80%



REAGILA® offre pour les patients adultes souffrant de schizophrénie.6:

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



1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg et 6 mg.

98 gélules : disponible en 3 mg, 4.5 mg et 6 mg.

et par terme préférentiel. Les ef-fets indésirables sont classés par fets indésirables sont classés par fréquente, en commerçant par les plus fréquente, en commerçant par les plus fréquents, à l'aide de la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/1000), rare (≥ 1/1000), rès rare (< 1/1000) 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 paţients atteints de schizophrénie*. Affections hématologiques et du système lymphatique: Peu fréquent: Anémie, Eosinophile. Rare: Neutropénie. Affections du système immunitaire: Rare: Hypersensibilité. Affections docriniennes: Peu fréquent: TSH (thyréostimuline) sanguine diminuée. Rare: Hypothyroïdie. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquent: Prise de poids, Perte de l'appétit, Augmentation de l'appétit, Dyslipidémie. Peu fréquent: Natrémie anormale, Elévation de la glycémie, Diabète. Affections psychiatriques: Fréquent: Troubles du sommell', Anxiété. Peu fréquent: Comportement suicidaire, Délire, Dépression, Baisse de la libido, Augmentation de la libido, Dysfonction érectile. Affec

CHÉ Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MAR-CHÉ 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 Bourgemestre Etienne Demunter 5 - 1090 Jette - 2021/026/RecBE- janvier - Date d'approbation du matériel: 01/2021





Ivana est une brillante étudiante de 23 ans. Lors de sa visite annuelle chez le gynécologue, elle apprend, incidemment, que ses ovaires sont «polykystiques». Après l'échographie, de laquelle le médecin a dit «Oh, quel joli collier!», Ivana interroge le praticien: de quoi s'agit-il? La réponse entendue la surprend quelque peu «Si vous ne voulez pas d'enfant, ne vous inquiétez pas, ce n'est rien». Malgré son insistance, elle ne parvient pas à recevoir les informations gu'elle souhaiterait.

Dr A.M. Bilas

Ivana n'est pas idiote. Si elle n'est pas médecin, elle étudie les sciences et sait intuitivement que quelque chose d'anormal a été découvert.

De retour à la maison, elle se précipite sur Google et découvre ce qu'est le syndrome des ovaires polykystiques. Ce qu'elle apprend ? 10% des femmes, hyperandrogénie... Ce qu'elle retient ? La moitié des femmes ne peuvent avoir d'enfant...

S'il est vrai qu'elle estime être trop jeune aujourd'hui pour créer une famille, il était dans ses intentions d'être maman, une fois les études terminées. La nouvelle la perturbe et devient quasi obsessionnelle...

Son compagnon tente de la rassurer: si 50% des femmes ne peuvent avoir d'enfant, cela signifie aussi que 50% n'ont pas de souci pour en avoir. Mais Clément a beau être rassurant, Ivana est inquiète, s'interroge, en perd même un peu le sommeil. Clément lui-même, bien que n'en laissant rien paraître, commence à se demander comment sera leur avenir familial.

Ivana est d'origine hispanique, mesure 1,62m pour 52 kg (BMI 19). Sa famille compte plusieurs paires de jumeaux. Elle se connaissait une prédisposition

familiale pour la dyslipémie sévère et plusieurs membres ont présenté des événements cardiovasculaires à un âge précoce. Sa mère, âgée de 55 ans est diabétique de type 2, ce qui a été mis en relation avec son surpoids manifeste

Parmi les antécédents personnels de la jeune fille, on relève une tendance à l'hypotension, des cystites à répétition et une notion de scoliose. Elle présente régulièrement des contractures musculaires que l'on a attribuées au stress et fait régulièrement un travail d'étirement. Elle souffre de migraine dès qu'elle est en manque de sommeil ou en début de cycle menstruel; lors des périodes de stress (examens...), elle présente volontiers des insomnies.

Elle a déjà consulté pour perte de cheveux, diffuse, phénomène particulièrement important depuis son admission à l'université, et elle a constaté une diminution significative de sa masse capillaire. Elle présente une pilosité abondante mais des épilations régulières permettent de résoudre le problème

Elle prend la pilule (Deso 20) mais pense au stérilet. Occasionnellement, elle fait une cure de vitamine D et de fer

Une **biologie** réalisée en février 2021 montrait une microcytose globulaire sans anémie, un cholestérol total à 229mg/dl (HDL 47, LDL 160, tot/ HDL 4.9), triglycérides 109. Le bilan hépatique et rénal est normal, de même que la CRP, la vitamine D et la fonction thyroïdienne. Le cortisol basal matinal est augmenté à 277ng/ml.

Pour Ivana, le diagnostic de SOPK ne fait aucun doute et elle vient de prendre une grande décision: si ses chances de maternité sont réduites, elle va les multiplier en ne prenant plus de contraception. Le jeune couple n'avait pas de tels projets à court terme mais la situation étant, depuis cette annonce, il ne souhaite plus attendre des circonstances meilleures.

L'annonce d'un SOPK (supposé) n'est pas anodine. Donner une information tronguée, banaliser ne peut qu'induire une anxiété chez les jeunes dames qui envisagent la maternité.

Il est indispensable que les gynécologues soient conscients de l'impact psychologique d'un tel diagnostic et qu'ils prennent le temps d'expliquer la pathologie, sans pour autant dramatiser la situation. Une information claire et précise est indispensable.

Le syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une endocrinopathie fréquente, première cause d'hirsutisme et d'anovulation, décrit pour la 1ère fois en 1935 par Stein Leventhal. Les «kystes» sont en réalité des follicules ovariens au développement inachevé

Le SOPK touche 8 à 13% des femmes et peut être rencontré à tous les âges de la vie reproductive.

Les critères diagnostiques sont issus du Consensus de Rotterdam de 2003 et sont pragmatiques.

Le diagnostic peut être retenu lorsque 2 des 3 critères suivants sont rencon-

- Hyperandrogénie clinique ou biologique.
- Oligo-anovulation.
- Image échographique caractéristique montrant plus de 20 à 25 follicules par ovaire, entre 2 et 9 mm ou un volume ovarien sans follicule dominant supérieur à 10ml.

Si elle ne fait pas partie des critères diagnostiques, la résistance à l'insuline est fréquente (> 70% des cas) et apporte un argument supplémentaire, que la patiente soit obèse (50% des cas) ou non.

Il n'existe pas de test biologique pathognomonique du SOPK. Le bilan sanguin est cependant nécessaire au diagnostic différentiel. Le bilan endocrinien sera réalisé en condition basale (entre le 2^e et le 5^e jour du cycle), en dehors de toute médication hormonale et évaluera la fonction thyroïdienne, l'axe hypophyso-ovarien et les androgènes (LH, FSH, œstradiol, 17-hydroxy-progestérone, rone + SHBG) et la prolactine.

Le bilan métabolique (profil lipidique et glycémique) fait partie de l'exploration.

Dans le SOPK, la testostérone est augmentée, le taux de testostérone libre dépendant du taux de SHBG qui est abaissée lors de l'insulino-résistance. Le rapport FSH/LH est inversé, le taux de LH pouvant atteindre 3 fois celui de FSH. L'hormone anti-müllérienne (AMH) est augmentée; la variabilité de ses résultats et l'absence de normalisation des seuils en fonction de l'âge et de l'ethnie ne permettent cependant pas encore de l'utiliser comme marqueur diagnostique(1).

Les femmes avec un SOPK ont tendance à prendre du poids du fait de l'hyperinsulinisme généralement associé. Les régimes hypocaloriques parfois excessifs ou déséquilibrés peuvent entraîner des désordres hypothalamo-hypophysaires (HH) qui compliquent l'interprétation des résultats biologiques.

Sur le plan clinique, le SOPK peut être caricatural et le diagnostic est aisé: hirsutisme, spanioménorrhée, obésité androïde et troubles métaboliques se conjuguent à l'image échographique des ovaires «en collier de perles» et à des anomalies biologiques. Il existe cependant une forte hétérogénéité de présentations, souvent à l'origine d'un diagnostic tardif.

L'hyperandrogénie s'exprime de facon variable par un hirsutisme et une alopécie et dépend de la sensibilité de la peau aux androgènes. L'acné fait aussi partie du tableau. Les différences ethniques sont importantes et il faut en tenir compte (pilosité physiologiquement plus abondante chez les Hispaniques, les Méditerranéennes et les femmes du Moyen-Orient).



L'oligo-anovulation se traduit par une irrégularité des cycles menstruels (oligo-spanioménorrhée voire aménorrhée).

L'image échographique dépend de la qualité de l'appareillage utilisé. Ainsi, les critères d'imagerie ont évolué avec le temps et font encore l'objet de controverses. Le comptage folliculaire ne peut se faire sur une coupe mais doit considérer le nombre total de follicules par ovaire, nécessitant une reconstruction 3D. L'image n'est pas interprétable dans les 8 ans suivant la puberté.

La physiopathologie du syndrome n'est pas encore totalement élucidée mais est complexe; elle fait intervenir des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux, externes et internes et il existe des relations multidirectionnelles entre différents mécanismes de régulation métabolique⁽²⁾.

En début de cycle, un ovaire normal contient entre 5 et 10 petits follicules d'environ 5 mm. Seul l'un d'entre eux deviendra un ovocyte fécondable. Dans le SOPK, la maturation folliculaire est bloquée par l'excès d'andro-



gènes: les follicules immatures s'accumulent, sans follicule dominant, et sont visibles à l'échographie.

S'il existe des familles à SOPK, l'origine génétique n'est pas prouvée bien que l'on ait identifié une vingtaine de gènes de prédisposition. Ceux-ci n'expliqueraient cependant que <10% des cas. Un effet promoteur de l'environnement semble nécessaire.

Des facteurs épigénétiques modifient l'expression de certains gènes. Contrairement aux mutations de l'ADN, les marques épigénétiques sont réversibles mais peuvent être transmises d'une génération à l'autre. Une étude a démontré des sites hypométhylés du récepteur LH/choriogonadotrophine à la surface des cellules thécales des patientes atteintes de SOPK, conduisant à une expression et à une sensibilité plus élevées à LH. L'épigénétique intervient encore via d'autres composants tels que EPHX-1 ou PPAR-γ.

Des toxiques environnementaux peuvent agir comme agonistes ou antagonistes des hormones. Des taux sérique plus élevés de perturbateurs

endocriniens ont été constatés chez des femmes SOPK. Le bisphénol A en est un exemple. Il affecte le métabolisme par différentes voies aboutissant in fine à une hyperandrogénie et peut modifier l'homéostasie du glucose par influence directe sur les cellules pancréatiques. Les produits finaux de glycation avancée (AGE) sont un autre groupe de toxiques dont la concentration est accrue dans le sérum des patientes avec SOPK; ils interrompent la croissance des follicules pré-ovulatoires et endommagent les follicules via le stress oxydatif.

Le stress chronique, émotionnel et physique est souvent associé au SOPK; il interfère avec la fonction HH et peut avoir une influence sur les niveaux d'hormones sexuelles et la sécrétion surrénalienne des glucocorticoïdes. Il pourrait également jouer un rôle via l'AMH. Différents neurotransmetteurs (GABA, glutamate, sérotonine, dopamine et acétylcholine) pourraient aussi être impliqués.

L'impact du régime alimentaire n'est pas clair. L'apport en acides gras saturés semble jouer un rôle; une carence en vitamine D peut exacerber les symptômes ou les comorbidités liées au SOPK.

La résistance à l'insuline est rapportée chez les sujets obèses mais aussi chez les patients maigres. Chez les femmes atteintes du SOPK, elle est sélective: les muscles squelettiques, le tissu adipeux et le foie perdent leur sensibilité tandis que les glandes surrénales et les ovaires restent sensibles à l'insuline. L'hyperinsulinisme stimule l'adipogenèse et, par différents mécanismes, favorise l'hyperandrogénie.

L'hyperandrogénie, quant à elle, réduit le taux de SHBG, peut entraîner une hausse de l'AMH qui inhibe l'ovulation et le développement des follicules, augmente indirectement LH... Elle contribue à différents symptômes du SOPK, notamment l'adiposité centrale et l'insulinorésistance.

Le stress oxydatif et l'inflammation chronique sont impliqués dans les situations d'hyperinsulinisme et d'hyperandrogénie.

Complications du SOPK

- Syndrome métabolique et majoration du *risque cardiovascu*laire (CV): les patientes ont tendance à la prise de poids et celle-ci aggrave le tableau clinique. La prévalence de l'intolérance au glucose et du diabète de type 2 est significativement augmentée (x3 en Europe); ce risque est indépendant de l'obésité mais exacerbé par celleci. Les patientes présentent aussi un risque majoré d'*hypertension* artérielle et d'hyperlipidémie mixte.
- Hypofertilité: concerne environ la moitié des femmes atteintes, avec une corrélation entre le BMI et l'infertilité associée à la maladie.
- Trouble anxieux et symptômes dépressifs sont fréquemment associés. Le SOPK altère la qualité de la vie, peut conduire à la détresse et a généralement un impact négatif sur l'image corporelle. Le dysfonctionnement psychosexuel de même que les troubles de l'alimentation sont aussi plus fréquents.
- Majoration du *risque de cancer de* l'endomètre de 2 à 6 fois, le risque absolu restant relativement faible.

Prise en charge

La prise en charge est multidisciplinaire et axée sur les règles hygiéno-diététiques, le traitement de l'hyperandrogénie et de l'éventuelle infertilité ainsi que sur la prévention du risque CV. D'autres options telles que les interventions esthétiques peuvent être utiles.

La pierre angulaire du traitement du SOPK passe par une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Des traitements symptomatiques peuvent y être associés en fonction de la présentation clinique.

Toute personne atteinte de SOPK doit être évaluée sur le plan CV global et suivie régulièrement.

La règle générale est d'adopter un mode de vie sain, tout au long de la vie, qu'il y ait ou non surpoids.

En cas de surpoids, une perte de 5 à 10% du poids initial réduit l'hyperandrogénie, est bénéfique sur l'aménorrhée et apporte un bénéficie potentiel pour la fertilité. A plus long terme, elle améliore le risque de complications métaboliques. Pour les femmes dont le poids est normal, maigrir n'apporte pas de bénéfice.

L'exercice physique régulier est préconisé. Cependant une récente étude(3) impliquant 593 patientes atteintes de SOPK semble montrer que si les paramètres cardio-respiratoires et le tour de taille sont améliorés significativement, l'exercice n'améliore pas la PA systolique, la glycémie à jeun, la résistance à l'insuline et le profil lipidique chez les patientes atteintes de SOPK. Ceci demande confirmation par des études à grande échelle.

La pilule oestroprogestative est le traitement pharmacologique de 1e intention. Elle permet non seulement la régularisation des cycles menstruels mais aussi l'amélioration des signes d'hyperandrogénie. On choisira un progestatif peu androgénique (norgestimate, diénogest...) qui élève SHBG, associé à la dose efficace la plus faible d'oestrogènes.

La régularisation du cycle menstruel n'est pas indispensable et dépendra du souhait de la femme. Elle peut amener des bienfaits psychologiques chez certaines alors que d'autres sont ravies de la rareté de leurs règles. On peut aussi proposer de la progestérone 10-12 jours/mois dont l'apport régulier permet de diminuer le risque de cancer de l'endomètre.

Si la pilule est contre-indiquée ou refusée, un anti-androgène peut être proposé, par exemple la spironolactone. Celle-ci est contre-indiquée en cas de

grossesse et la dose optimale n'est pas arrêtée (on débute généralement par 50mg/j). Le finastéride est aussi utilisé. L'acétate de cyprotérone est efficace en 3 mois sur l'acné et en 6 mois sur l'hirsutisme mais ne doit pas être envisagé en 1e intention en raison d'effets indésirables dont le risque thrombo-embolique veineux.

La metformine, améliore l'insulinosensibilité et a des effets anti-hyperandrogéniques. Elle sera envisagée, en combinaison ou non avec la pilule, si les adaptations du mode de vie n'atteignent pas les objectifs métaboliques et chez les patientes obèses.

Différents compléments alimentaires sont utilisés depuis de nombreuses années et semblent améliorer les symptômes du SOPK:

- L'inositol semble efficace pour combattre la résistance à l'insuline, le syndrome métabolique, le diabète et le SOPK. La dose est encore mal évaluée (généralement 4g/j en 1 à 2 prises). Les recommandations actuelles(1) le considèrent comme traitement expérimental.
- Les acides gras oméga-3 font l'objet d'une étude récente⁽⁵⁾. Une supplémentation semble apporter des bénéfices indirects notamment sur le profil glycémique, sur bilan lipidique et sur la régulation des androgènes et auraient un impact favorable sur le profil antioxydant et les biomarqueurs inflammatoires.

• Un complément en vitamine D est conseillé en fonction du taux sérique.

La prise en charge de l'hypofertilité: il est indispensable de commencer par expliquer à la femme qu'elle n'est pas stérile mais que son hypofertilité est due à des troubles de l'ovulation. L'évocation d'une stérilité potentielle, ou pire, probable n'est plus admissible. Lorsque le SOPK est le seul facteur responsable de l'infertilité, le traitement repose sur la stimulation de l'ovulation par le létrozole ou le citrate de clomifène, ou, en 2e intention, des gonadotrophines exogènes injectables. Si ces mesures sont inefficaces ou que l'hyperstimulation ovarienne est incontrôlable, une procréation médicalement assistée peut être envisagée.

L'accompagnement psychologique peut être nécessaire. Le clinicien dépistera les symptômes anxieux, voire dépressifs, lors des consultations et orientera le cas échéant vers un professionnel de la santé mentale. L'accompagnement psychologique permet aussi d'augmenter le soutien et de maintenir l'engagement de la patiente dans les stratégies hygiéno-diététiques sur le long terme.

La prévention optimale de l'hyperplasie et du cancer de l'endomètre n'est pas connue. Une approche pragmatique serait l'usage de la pilule combinée ou d'un traitement progestatif chez les personnes ayant des cycles de plus de 90 jours.

Références :

- (1) Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018 Sep 1;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. Erratum in: Hum Reprod. 2019 Feb 1;34(2):388. PMID: 30052961; PMCID: PMC6112576.
- (2) Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, Nikfar S, Tsatsakis A, Abdollahi M. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. Int J Mol Sci. 2022 Jan 6;23(2):583. doi: 10.3390/ijms23020583. PMID: 35054768; PMCID: PMC8775814.
- (3) Breyley-Smith A, Mousa A, Teede HJ, Johnson NA, Sabag A. The Effect of Exercise on Cardiometabolic Risk Factors in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jan 26;19(3):1386. doi: 10.3390/ ijerph19031386. PMID: 35162403; PMCID: PMC8835550.
- (4) DiNicolantonio JJ, H O'Keefe J. Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes. Open Heart. 2022 Mar;9(1):e001989. doi: 10.1136/openhrt-2022-001989. PMID: 35236761
- (5) Melo V, Silva T, Silva T, Freitas J, Sacramento J, Vazquez M, Araujo E. Omega-3 supplementation in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) - a review of clinical trials and cohort. Endocr Regul. 2022 Feb 18;56(1):66-79. doi: 10.2478/enr-2022-0008. PMID: 35180821.



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

	Grand-Duché de Luxembourg								
Trixeo Aerosphere® (5/7,2/160 µg/dose)	Prix public TVA incl.	Remboursement							
120 doses	€ 60,34	100%							
3 x 120 doses	€ 157,71	100%							

AEROSPHERE® 5/7,2/160 mcg

DÉCOUVREZ LA TRIPLE PUISSANCE DE TRIXEO AEROSPHERE®

Pour vos patients atteints de BPCO* afin de réduire le risque d'exacerbations et la mortalité (toutes causes confondues)#,1,2,3



INFORMATIONS ESSENTIELLES. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. Trixe Aerosphere 5 microgrammes/ 7,2 microgrammes/160 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Chaque dose délivrée (mostrée à la sortie de l'embout buccal) contient 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,2 microgrammes de glycopyrronium et dos microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium et dos microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure d microgrammes de budesonide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients' du RCP. 3. FORME PHARMACEUTIQUE. Suspension pour inhalation en flacon pressurisé. Suspension de couleur blanche. 4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications the rapeutiques. Trixeo Aerosphere est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathle chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats obtenus sur le contrôle des symptômes et la prévention des exacerbations). 4.2 Posologie et mode d'administration. Posologie. La dose maximale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir). En cas d'oubli d'une prise, la dose doit être administrée le plus rapidement possible et la dose suivante doit être administrée à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée Populations particulières, Patients âgés. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale nécessitant une dialyse, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et "Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Insuffisance hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Population pédiatrique. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO. Mode d'administration, Voie inhalée. Instructions d'utilisation : Pour une administration satisfaisante du médicament, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient.

Remarque : il est important de recommander au patient : • de ne pas utiliser l'inhalateur doit être maintenu à température ambiante avant son utilisation; • d'amorcer l'inhalateur en l'agitant et l'actionnant quatre fois dans l'air ambiant avant la première utilisation ou deux fois lorsque l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant plus de sept jours, après un lavage hebdomadaire ou lorsqu'il est tombé; • de se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avaler après l'inhalation afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. Lorsque le dispositif Trixeo Aerosphere est déclenché, un volume de la suspension est expulsé de la cartouche pressurisée. Lorsque le patient inhale par l'embout buccal, et déclenche en même temps l'inhalateur, les substances actives contenues dans l'aérosol suivent l'air inspiré jusque dans les voies aériennes. Les patients qui présentent des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec l'inspiration peuvent utiliser Trixeo Aerosphere avec une chambre d'inhalation afin d'assurer une administration correcte du produit. Trixeo Aerosphere peut être utilisé avec des chambres d'inhalation telles qu'Aerochamber Plus Flow-Vu (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). 4.3 Contre-indications. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables.** Résumé du profil de sécurité. Le profil de sécurité est caractérisé par les effets de classe des corticoïdes, des anticholinergiques et des \(\beta_2\)-mimétiques de chacun des composants de cette association. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant ce médicament étaient des pneumonies (4,6 %), des céphalées (2,7 %) et des infections des voies urinaires (2,7 %). <u>Tableau récapitulatif des effets indésirables.</u> Le tableau récapitulatif des effets indésirables est basé sur l'expérience acquise avec ce médicament dans le cadre des essais cliniques ainsi que sur les données concernant chacun des composants. La fréquence de survenue des effets indésirables est basé sur l'expérience acquise avec ce médicament dans le cadre des essais cliniques ainsi que sur les données concernant chacun des composants. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/1000, < 1/100); très rare (< 1/1000) et fréquence indésirables par fréquence et classe de systèmes d'organes. [Classe de systèmes d'organes : Terme préférentiel : Fréquenc] : Infections et infestations : Candidose orale, Pneumonie : Fréquent. Affections du système immunitaire: Hypersensibilité: Peu fréquent; Angioedème: Fréquence indéterminée. Affections endocriniennes: Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes, par exemple freination de fonction surrénalienne Très rare. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperglycémie : Fréquent. Affections psychiatriques : Anxiété, Insomnie : Fréquent ; Dépression, Agitation, Impatiences, Nervosité : Peu fréquent ; Trouble du comportement : Très rare. Affections du système nerveux : Céphalées : Fréquent. Étourdissements, Tremblements : Peu fréquent. Affections oculaires : Vision trouble (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP), Cataracte, Glaucome : Fréquence indéterminée Affections cardiagues: Palpitations: Fréquent; Angor, Tachycardie, Arythmies cardiaques (fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles): Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Dysphonje, Toux. Fréquent ; fritation de la gorge, Bronchospasme : Peu fréquent. Affections gastro-intestinales : Nausées : Fréquent ; Bouche sèche : Peu fréquent. Affections de la poau et du tissu sous-cutané : Ecchymoses : Peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Contractures musculaires : Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Infection des voies urinaires : Fréquent ; Rétention urinaire : Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleur thoracique : Peu fréquent. Description de certains effets indésirables, Pneumonie, L'étude KRONOS était une étude de 24 semaines conduite chez un total de 1 896 patients présentant une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la selection = 50 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 14 %), parmi lesquels 26 % avaient présenté une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude. L'incidence des événements de pneumonie confirmés rapportés sur une période allant jusqu'à 24 semaines était de 1,9 % (12 patients) avec Trixeo Aerosphere (n = 639), 1,6 % (10 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgrammes (n = 625), 1,9 % (6 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/budésonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgrammes en ouvert (n = 318). Dans l'étude KRONOS, il n'y a eu aucun décès lié à une pneumonie avec Trixeo Aerosphere. L'étude ETHOS était une étude de 52 semaines conduite chez un total de 8 529 patients (effectif de la population étudiée en termes de tolérance) présentant une BPCO modérée à très sévère et un antécédent d'exaccrbations modérées ou sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 43 % de la valeur prédite, écart type (ET). 10 %). L'incidence de pneumonie confirmée était de 4,2 % (90 patients) avec Trixeo Aerosphere (n = 2144), 3,5 % (75 patients) avec fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgrammes (n 2124), 2,3 % (48 patients) avec FOR/GLYMDI 5/7.2 //80, trois avec FOR/GLYMDI 5/7.2/80, trois avec FOR/GLYMDI 6/7.2/80, trois a Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy — Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Têl: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail: cpt/@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacjer et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél.: (+352) 2478 5592, E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ. AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ. EL//1/20/1498/002 120 dess, EU/1/20/1498/003 360 doses (3 inhalateurs de 120 doses). **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE**. Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament soumis à la prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations de la prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations de la prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations de la prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations de la prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations de la prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations de la prescription de la prescription de la prescription

* Trixeo Aerosphere* est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un conticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.4

* Dans Ethos, le temps jusqu'au décès (toutes causes confondues) était un critère secondaire (TRIXEO [n=2137] vs LÀMA/LABA (glycopyrronium/fumarate de formotérol) [n=2120]), le pourcentage de décès de patients dans châque bras était de 1,40 % vs 2,64 %; IRI = 0,51; 95 % KI 0,33 − 0,80; La valeur p est considérée comme non ajustée (p = 0.0035). Le critère principal d'évaluation concernant le taux d'exacerbations de BPCO modérées ou sévères péndant le traitement par Trisper Aerosphere® par rapport à FOR/GLY MDI et FOR/BUD MDI a été satisfait (TRIXEO vs LAMA/LABA pMDI: AR 1.08 vs 1.42 [RR 0.76; p<0.001]; versus ICS/LABA pMDI: AR 1.08 versus 1.24 [RR 0.87; p=0.003]/². **RÉFÉRENCES :** 1. Fergusor St et al. Lancet Respir Med. 2018;6747-759; 2. Rabe KF et al. NEJM 2020;383:35-48; 3. Martinez FJ et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):553-564; 4. RCP Trixeo Aerosphere®



Research Luxembourg annonce CoVaLux (COVID-19, Vaccination & Long term health consequences of COVID-19 in Luxembourg), une large étude visant à répondre aux principales questions non résolues liées à la COVID-19. L'étude se concentre sur la vaccination et l'impact sanitaire à long terme du COVID-19. Cette étude bénéficie de la collaboration étroite entre Research Luxembourg, les institutions publiques de recherche et les partenaires cliniques. Elle s'appuie sur l'expertise des acteurs académiques et sanitaires nationaux pour la collecte, l'intégration et l'analyse de diverses données sanitaires et socio-économiques. Ce programme de recherche unique met en évidence la capacité du Luxembourg à développer des approches interdisciplinaires pour lutter contre la pandémie et améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie.

Quand la COVID-19 devient chronique

Alors que la pandémie mondiale de COVID-19 entre dans sa troisième année, des questions restent à résoudre concernant l'apparition de nouveaux variants, les nouvelles vagues qui en découlent, l'efficacité de la vaccination et les réponses immunitaires. En outre, on estime que plus de 25.000 personnes au Luxembourg sont affectées par la COVID Longue¹, une condi-

tion médicale émergente à long terme caractérisée par des symptômes persistants liés à la COVID-19 tels que la fatique, l'anxiété, les maux de tête, les douleurs musculaires, l'essoufflement, la perte de l'odorat ou du goût, mais aussi des troubles cognitifs ainsi que des complications cardiaques et gastro-intestinales.

«L'important fardeau de santé publique que représente la pandémie sur la population luxembourgeoise passe

de celui d'une maladie purement infectieuse à celui d'une infection chronique de fait, qui s'étend aussi plus largement à la sphère psychologique et socio-économique. Il faut y remédier», déclare le Dr Guy Fagherazzi, directeur du Department of Precision Health au Luxembourg Institute of Health (LIH) et co-porte-parole de CoVaLux.

Research Luxembourg présente CoVaLux

Dans ce contexte, CoVaLux évaluera l'impact à court et moyen terme de la vaccination, l'efficacité du vaccin, la période post-vaccination et les réinfections. L'étude analysera également l'évolution de la réponse immunitaire,

«CoVaLux illustre la capacité du Luxembourg à mettre en place un programme de recherche unique, capable de faire progresser la compréhension et la gestion de la pandémie de COVID-19 et des épidémies futures.» Dr Guy Fagherazzi



«Cela a été rendu possible par l'environnement de collaboration étroite favorisé par Research Luxembourg depuis le début de la pandémie, qui a abouti à un protocole d'étude intégré, holistique et complet» Pr Paul Wilmes

lopper la COVID Longue, les liens potentiels avec des comorbidités ou des co-infections préexistantes. Les déterminants socio-économiques et environnementaux de la COVID-19 seront également examinés, afin d'améliorer sa prévention, son diagnostic et son traitement.

La recherche luxembourgeoise s'unit

CoVaLux s'appuiera sur des études nationales préalables telles que Predi-COVID et CON-VINCE, et utilisera des données complémentaires extraites de différentes sources. Les données médico-administratives ainsi que les informations sanitaires et socio-économiques sur la COVID-19, la vaccination et la COVID Longue seront obtenues par le biais d'enquêtes nationales régulières auprès de la population et de questionnaires.

De nouveaux échantillons biologiques et des données sur les infections et réinfections post-vaccinales seront également collectés grâce au recrutement

RESEARCH

LUXEMBOURG

de participants. Un suivi numérique à long terme des patients inscrits aux consultations de COVID Longue sera effectué dans la population afin de recueillir des informations sur les résultats des patients pendant et après les soins COVID Longue, en se focalisant sur les patients présentant des symptômes graves. Des données sur la santé psychologique seront également recueillies.

«CoVaLux représente un effort coordonné au niveau national pour répondre à d'importantes questions non résolues liées à la COVID-19 et à ses conséquences, en s'appuyant sur une approche interdisciplinaire au carrefour de l'immunologie, de la psychologie, de l'épidémiologie, de la santé numérique, des sciences sociales et de la santé publique», déclare Paul Wilmes, professeur en Systems Ecology au Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) de l'Université du Luxembourg et co-porte-parole de CoVaLux.

«CoVaLux illustre la capacité du Luxembourg à mettre en place un programme de recherche unique, capable de faire progresser la compréhension et la gestion de la pandémie de COVID-19 et des épidémies futures», conclut le Dr Fagherazzi.

«Cela a été rendu possible par l'environnement de collaboration étroite favorisé par Research Luxembourg depuis le début de la pandémie, qui a abouti à un protocole d'étude intégré, holistique et complet», ajoute le professeur Wilmes.

Référence:

1. Sur la base de données issues de revues de la littérature et de chiffres de prévalence obtenus dans d'autres pays.

l'émergence de nouveaux variants et les symptômes cliniques en cas de réinfection. Un objectif supplémentaire sera d'identifier à la fois les facteurs viraux associés à la résistance aux vaccins et les caractéristiques des patients qui peuvent être liées aux réinfections.

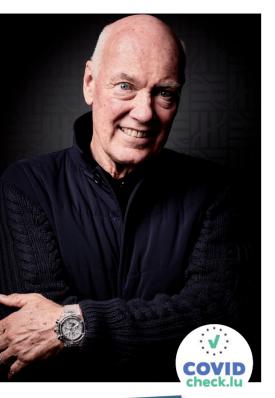
Quant à la COVID Longue, CoVaLux élucidera plusieurs aspects tels que les caractéristiques et la prévalence des symptômes chez les patients, l'existence de facteurs de risque pour déve-

À propos de Covalux:

CoVaLux est un projet mené par Research Luxembourg en coopération avec un consortium d'acteurs nationaux comprenant le Luxembourg Institute of Health (LIH), l'Université du Luxembourg (UoL), le Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), l'Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL), le Laboratoire national de santé (LNS), le Luxembourg Institute of Socio-Economic Research (LISER), le Luxembourg Institute of Science and Technology (LIST), le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), le Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique (CHNP), le Rehazenter (Centre National de Rééducation Fonctionnelle et de Réadaptation) et le Domaine Thermal de Mondorf. Le projet est soutenu par le gouvernement luxembourgeois.

Pour plus d'informations, visitez le site web dédié:

www.researchluxembourg.org/en/covid-19-task-force/projects/covalux



Stars & stories

Jean-Claude BIVER

Jean-Claude BIVER fait partie de ces rares personnes qui ont influencé le cours de l'histoire de l'horlogerie suisse. Natif du Luxembourg, sa famille s'installe en Suisse dès son jeune âge. Après des études commerciales, il s'établit dans la vallée de Joux, le berceau de la haute horlogerie, ce qui influencera le cours de sa vie. Sa carrière commence chez AUDEMARS PIGUET, où il s'initie aux secrets de l'art horloger.

Ensuite, il évoluera chez OMEGA, BLANCPAIN, SWATCH GROUP. Fort de cette expérience et d'une énergie débordante, ce patron hors-pair reprend les rênes d'une petite entreprise fondée en 1980. HUBLOT Genève.

Générant une croissance impressionnante, multipliant son chiffre d'affaires par 8 en 4 ans, il en a fait la marque de luxe que l'on connaît aujourd'hui. En effet, elle est présente sur plusieurs grands événements sportifs mondiaux et de grandes références s'y sont associées.

Enfin, nommé à la présidence de la division montres du groupe LVMH. Jean-Claude BIVER finit sa carrière à la tête de TAG Heuer II se retire à l'automne 2018, après une carrière de plus de 40 ans dans l'horlogerie.

Plus récemment, le Luxembourgeois a fait son grand retour sur le marché de l'horlogerie en créant sa propre marque. Âgé de 73 ans, l'infatigable entrepreneur ambitionne, avec ce projet, de transmettre son savoir-faire. Cette soirée est une occasion de rencontrer cet homme d'affaires passionné et passionnant, au destin incrovable.

Vendredi 13 mai 2022 à 21h au Purple Lounge de Mondorf-les-Bains - Réservé aux personnes majeures munies d'une pièce d'identité - Tarif : 15 € www.casino2000.lu

Biennale



Tina Gillen. Faraway So Close

Le projet Faraway So Close de Tina Gillen (1972, Luxembourg), développé par le Mudam Luxembourg - Musée d'Art Moderne Grand-Duc Jean pour la 59^e Biennale de Venise, est une installation picturale ambitieuse réalisée spécialement pour le Pavillon luxembourgeois. Il s'agira de la 16^e exposition à représenter le Grand-Duché de Luxembourg à la Biennale de Venise. Ancrée dans le champ de la peinture, l'œuvre de Tina Gillen prend en compte l'histoire de ce médium tout en le confrontant à d'autres disciplines, comme la photographie, la

sculpture, l'installation et le cinéma. Ses peintures ont souvent pour point de départ les images du quotidien. L'artiste les combine, les retravaille, les traduit, les épure pour aboutir à des compositions picturales qui entretiennent une certaine ambiguïté, entre abstraction et figuration, structure et hasard, surface et traduction

Le Pavillon luxembourgeois à la 59º Biennale de Venise du 23 avril au 27 novembre 2022.

Collection

Le Transmusée

Le Tramsmusée vous invite à une plongée fascinante dans le passé, le présent et l'avenir du transport en commun à Luxembourg. Des motrices et autobus restaurés à la perfection, de nombreuses maquettes à l'échelle 1:8 et un riche parcours exposition vous accompagneront dans ce voyage au coeur de la mobilité.

Outre la collecte et l'acquisition de nombreux objets (costumes de contrôleurs, billets, pointeuses, cartes et plans...), le musée entreprit également d'acquérir une série de documents susceptibles de s'inscrire dans une approche documentaire. C'est ainsi que fut constitué l'impressionnant parcours d'exposition aujourd'hui visible. Il retrace toute l'histoire de la mobilité sur la capitale et s'appuie sur plusieurs milliers de documents.

Musée de tramways et de bus -63, rue de Bouillon - Luxembourg Tél.: +352 47 96 23 85





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 pte-ronyssinus et Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM dans un lyophilisat oral. Indication thérapeutique: Acarizax est indiqué chez les adultes (18 à 55 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 corticostéroides inhalés et associé à une rhinite allergique légère à re pair les con recordinates in associates et associates que la termination de la configuration de severe aux acariers. 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'lge 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 (ágés 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 sur-veillance 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 dispo nible 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 <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 infec-tion aigué des voies respiratoires, l'instauration du traitement par Acarizax doit être différée jusqu'à la guérison de l'infection. Patients présentant une inflammation buccale aigué sévère ou des plaies buccales. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi:** En cas d'aggravation de l'asthme, n 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 pur, aim de perimera de classificación de la Cavin de sous-cutanée doit être envisagée avec précaution, en ayant à disposition les suds d'utilitée d'utilitée d'instruction de l'écrétique de l'écretique de l'écrétique de l'écrétique de l'écrétique de l'écrétique de l'écretique de l'écret

et autres formes d'interaction: L'administration concomitante de médica-ments 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 foetus. 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 lé-gères à modérées au cours des premiers jours du traitement, qui disparaitront 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 aique sévère de symptômes d'asthme ont été rapportés isolés d'aggravation aigué 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 ellergiques systémiques graves, y compris d'anapphylaxie, ont été rapportés depuis la commercialisation. La première administration du lyophilisat oral doit done 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 aigué des symptômes d'asthme ou de réactions allergiques systémiques sévéres, d'angio-cedème, de difficultés à avoler, de difficultés à respirer, de modification de la voix, d'hypotension ou de sensation de constriction pharynaée, un médécin devar être de aimicultes a avaier, de aimicultes a respirer, de modification de la Voix, a try-potension ou de sensation de constriction pharyngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Des cas isolés d'oesophagite à éosinophiles ont été rapportés. **Surdosage:** Lors des études de phase I, des adultes allergiques aux acariens ont été exposés à des doses allant jusqui à 32 SQ-HDM. Il n'y a pas de donnée relative à une exposition à des doses supérieures à la dose jour-nalière recommandée de 12 SQ-HDM chez les adolescents. **Excipients:** Ge-latine (à base de poisson), Mannifol, Hydroxyde de sodium. **Conservation:** 4 année. **Contenu de l'emballage:** Bilisters en aluminium d'une contenance de 30 et 90 comprimés. Titulaire de l'AMM: ALK Abelló A/S Danemark. Numéro: 2020020052. Mode de délivrance: sur prescription médicale. Informations complètes du produit; Pour obtenir des informations complètes

(RCP) et contacter le service d'information: ALK Abelló BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, Pays-Bas, infobe@alk.net

- 1. Linnebeg 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



hassaignac et son écraseur

Une technique quasiment oubliée de nos jours consistait à broyer les tissus. L'instrument utilisé était constitué d'une tige métallique munie d'une poignée et de deux ergots latéraux mobilisables, permettant le réglage d'une chaîne incluse dans la tige. La poignée à cliquet permettait de serrer lentement la chaîne autour de la masse en écrasant les tissus sans les sectionner ce qui réduisait le risque de saignement..

Dr Henri Kugener

Un mot sur l'inventeur du procédé. Né à Nantes le 24 décembre 1804 d'un père auvergnat et d'une mère créole originaire de Saint-Domingue, Charles Marie Edouard CHASSAIGNAC (1805-1879) débuta ses études à Nantes pour les terminer à Paris. Aide d'anatomie à la Faculté (1831), il fut nommé prosecteur de la Faculté (1835), docteur-médecin (1835) avec la thèse «De la fracture du col du fémur, étudiée spécialement sous le point de vue de l'anatomie pathologique», et professeur agrégé (1835) avec une thèse d'agrégation en sciences accessoires «Dissertation sur la texture et le développement des organes de la circulation veineuse sanguine». Il devint professeur à la Faculté de Médecine de Paris, où il suppléa Breschet à la chaire d'anatomie (1844-1845). Il devint chirurgien du Bureau central en 1840, puis chirurgien des hôpitaux en 1842. En 1861 il était médecin à l'hôpital Lariboisière de Paris (WMW N°28, 13. juillet 1861, p.449). Pendant le siège de Paris (1870-1871), il se retira à Nantes. Il décéda le 26 août 1879 à Versailles (Yvelines).

À partir de 1833 il se pencha sur le traitement des polypes utérins, sous l'égide de son patron Alfred Armand Velpeau (1795-1867) (Bull.d.l. soc.d'anatomie, 1833, p.113), il les morcelait, les évidait. Aucun procédé



ne le satisfaisait. Le 28 août 1850 enfin, il présenta à la Société de chirurgie, sous le nom de ligature métallique articulée, son premier instrument qu'il n'avait encore employé que sur le cadavre et sur les animaux.

En 1852 il pratiqua sa première amputation de langue sur un homme en vie (p.697). Manifestement non content de sa technique, il se lança dans l'expérimentation animale par la suite. «Il fit construire (..) un instrument fort ingénieux qui porte le nom d'écraseur linéaire: c'est une anse flexible constituée par une chaine à la Vaucanson» (Archives générales de médecine, septembre 1855 p.368). Ledit Jacques de Vaucanson (1709-1782) était ingé-

nieur et inventeur d'une chaîne sans fin tenant lieu de crémaillère.

En 1855 il publia un écraseur pour traiter les cancers de la langue: «Dans le cours de l'année 1854, j'ai eu à la bienveillance d'un illustre professeur, M. Flourens, la possibilité de faire dans son laboratoire, au Jardin des Plantes, une série d'expériences relatives à un nouveau mode de division des tissus vivants (..). Ces recherches ont été faites avec le concours de M. le Dr. Philipeaux, qui a bien voulu m'aider de ses conseils et de son expérience en matière de vivisection».

Chassaignac révèle que c'est lors de l'amputation d'une langue que lui vint l'idée de l'écrasement quand il dut se rendre compte de «l'insuffisance de tous les serre-noeuds connus jusqu'ici» (p.692) (Arch.gén de médecine, décembre 1855 p.684-705).

Le Dr Jean-Marie Philipeaux (1809-1891) dont il est question dans le texte était entré au laboratoire de physiologie générale du Muséum national d'Histoire Naturelle comme «préparateur» en 1843. Il soutint sa thèse de doctorat en 1847 et fut nommé «aide-naturaliste». Sa collaboration avec Alfred Vulpian est plus connue que celle avec Chassaignac...

Du fabriquant Mathieu une note publiée par le Musée d'Histoire Naturelle Musenor de Lille, fait remonter

«Chassaignac révèle que c'est lors de l'amputation d'une langue que lui vint l'idée de l'écrasement.»



crémaillère imprime à la chaîne articulée.»

de nouveaux essais d'écrasement aux années 50: «Il y a onze ans environ, M. le docteur Chassaignac, alors chirurgien de l'hôpital Saint-Antoine, me dit que si l'on pouvait faire un instrument capable d'opérer la séparation des tumeurs par broiement linéaire des tissus, on rendrait un véritable service à la chirurgie; mais que jusque-là, lui, créateur de cette méthode, avait fait travailler longtemps sans pouvoir obtenir le résultat qu'il se proposait. C'est alors que, sur ses indications, j'ai exécuté différents mécanismes pour l'application de cette méthode. Le premier portait une vis dans le genre du serre-nœud de Graefe (abandonné). Le second avait une crémaillère simple armée d'une chaîne, dont les extrémités rentraient ensemble et du même pas dans la canule (abandonnée). Enfin, une série d'essais m'ont conduit au modèle de la double crémaillère à mouvement alternatif imprimé par un double levier, que fait mouvoir la main de l'opérateur. Dans son action, ce mécanisme imprime à la chaîne un mouvement de va-etvient analogue à celui de la scie, mouvement qui produit un tassement, une mâchure des tissus, après quoi la séparation a lieu sans effusion de

sang. La disposition de cet instrument donne, avec une grande précision, la mesure du mouvement de rentrée de la chaîne, ce qui importe beaucoup à l'opérateur. Le mécanisme est très simple, la manœuvre facile. La chaîne se détache à volonté, à ses deux extrémités, afin de pouvoir être conduite à travers des trajets naturels ou artificiels à la manière d'un simple fil. Prix: 45 fr. D'après l'avis de l'auteur, je me suis arrêté à deux modèles, l'un droit, l'autre courbe. Cependant j'ai fait trois numéros pour la force. C'est le moyen, portant le n°2, qui est le plus généralement adopté» (Catalogue Mathieu 1867 p.119).

Le nouvel outil ne différait du serrenœud de Graefe que sur un détail son organe de serrement: un fil métallique pour Graefe, une chaine pour Chassaignac. L'instrument de Chassaignac divise les tissus en les sciant et en les écrasant tout à la fois, grâce au mouvement de va-et-vient que le mécanisme à double crémaillère imprime à la chaîne articulée

Les écraseurs étaient droits ou courbes, à volonté, ce qui permettait d'imprimer une compression facilement observable et mesurable. Le chirurgien pouvait donc suivre la progression de la section.

Bistouri indispensable

Il est rapporté dans les écrits et les modes opératoires de Chassaignac qu'on ne pouvait néanmoins pas se passer d'un tranchant lorsque ce procédé était utilisé puisque, même avec une pression extrême exercée sur les tissus, la peau pouvait encore cependant résister. L'opérateur devait donc, en phase finale de l'écrasement, se munir d'un bistouri pour sectionner la peau une fois tous les autres tissus sous-jacents broyés.

Et ainsi Chassaignac de conclure: «l'écrasement linéaire prévient les hémorragies et met assez souvent à l'abri des infections purulentes».

Son «Traité de l'écrasement linéaire» fut couronné par l'Institut en 1863. Les chirurgiens de langue allemande n'appréciaient pas son instrument pour autant. «Es war dies ein schrecklicher Verfall der operativen Technik» écrivait Eduard Albert (1841-1900) de Innsbruck en 1877 (Lehrbuch der Chirurgie und Operationslehre, Wien 1877 vol.l p.58). ■

Beatæ memoriæ

C'est avec beaucoup d'émotion que nous poursuivons la publication de l'Abécédaire de la Médecine, série que notre ami et confrère avait spécialement élaborée pour Semper Luxembourg. Nous sommes convaincus, comme la famille du Dr Kugener, que vous continuerez d'apprécier cette rubrique autant que nous.

Dr E. Mertens



AVRIL 2022

Samedi 23 avril à partir de 8h15 1st WORKSHOP OF IMAGING IN STROKE

1st WORKSHOP OF IMAGING IN STROKE EMERGENCIES (WISE)

<u>Lieu:</u> Clinique CHC MontLégia, amphithéâtre – route 520 – 2^e étage, bd Patience et Beaujonc 2, 4000 Liège, Belgique <u>Info:</u> www.chc.be

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

<u>Lieu:</u> Edinburgh, Royaume-Uni <u>Info:</u> www.wao-bsaci.org

Samedi 27 avril de 17h30 à 18h30 COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

<u>Thème:</u> Protein and muscle conditioning in athletes <u>Orateur:</u> Prof. Luc van Loon, PhD – Maastricht University (NL) <u>Lieu:</u> Centre National Sportif et Culturel d'COQUE – Loc A, 2 rue Léon Hengen, 1745 Luxembourg <u>Info:</u> www.lihps.lu

Samedi 27 avril 20[™] ESSKA CONGRESS

<u>Lieu:</u> Palais des Congrès de Paris, Paris, France <u>Info:</u> 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

MAI 2022

Lundi 2 mai au vendredi 6 mai 3° SEMAINE DE LA SANTÉ AFFECTIVE ET SEXUELLE

<u>Lieu:</u> Luxembourg <u>Info:</u> www.cesas.lu

Mercredi 11 mai SANTÉ AFFECTIVE ET SEXUELLE DES JEUNES

<u>Thème:</u> Formation sur le guide «Let's talk about sex!» <u>Lieu:</u> Cesas, 8 Rue de la Fonderie, 1531 Luxembourg <u>Info:</u> www.sante.public.lu

Mercredi 11 mai au samedi 14 mai 12^{èME} FORUM CFHTB

<u>Lieu:</u> European Convention Center Luxembourg (ECCL), 4 Place de l'Europe, 1499 Luxembourg Info: www.cfhtb-luxembourg2021.org

Samedi 14 mai de 9h à 13h 21^{èME} JOURNÉE ANNUELLE D'ONCOLOGIE THORACIQUE

<u>Lieu:</u> Institut Jules Bordet, 90 rue Meylemeersch, 1070 Bruxelles, Belgique Info: www.bordet.be/fr

JUIN 2022

Vendredi 3 juin au mardi 7 juin 2022 ASCO ANNUAL MEETING

<u>Lieu:</u> Chicago, USA <u>Info:</u> https://conferences.asco.org



Vendredi 3 juin au mardi 7 juin ADA 82ND SCIENTIFIC SESSIONS

<u>Lieu:</u> New Orleans, USA <u>Info:</u> www.professional.diabetes.org

Mercredi 8 juin de 17h30 à 18h30 COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

<u>Thème:</u> Physiological factors affecting human performances <u>Orateur:</u> Prof. Carlo Capelli, MD, PhD – Verona University (IT)

<u>Lieu:</u> Centre National Sportif et Culturel d'COQUE – Loc A, 2 rue Léon Hengen, 1745 Luxembourg <u>Info:</u> www.liroms.lu



Olumiant. (baricitinib) tablets





+13%

C'est l'augmentation du risque de cancer pour les gros consommateurs d'édulcorants artificiels, dont +22% pour le risque global de cancer et +15% pour le risque de cancer lié à l'obésité.

Debras C, Chazelas E, Srour B et al. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. PLoS Med 2022, 19(3):e1003950



7.000 pas par jour...

C'est l'objectif à atteindre pour réduire le risque de la mortalité de 50-70%. Un objectif beaucoup plus facile à atteindre que les classiques 10.000 pas.

Paluch A. et al. Steps per Day and All-Cause Mortality in Middle-aged Adults in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. JAMA Network Open. 2021;4(9):e2124516



Selon une analyse rétrospective de l'étude PAMELA, le risque de décès cardiague est doublé chez les patients présentant une hypertension de la blouse blanche, malgré une tension artérielle normale à domicile.

Mancia G et al. White-Coat Hypertension Without Organ Damage: Impact on Long-Term Mortality, New Hypertension, and New Organ Damage. Hypertension. 2022 Feb 22



facteurs de risque et signes précoces d'Alzheimer (dépression - anxiété - stress important - perte d'audition - constipation - spondylarthrose cervicale - pertes de mémoire - fatique - chutes - pertes de poids soudaines) d'après le travail de l'équipe française ARAMIS, portant sur près de 40.000 patients

Première identification des signes précoces de maladie d'Alzheimer. INRIA, communiqué de presse, 22 février 2022



+141%

Cumuler les troubles du sommeil peut augmenter de 141% les risques cardiovasculaires, selon une analyse rétrospective portant sur 6.820 patients de l'étude MIDLIFE.

Lee, S. et al. Sleep health composites are associated with the risk of heart disease across sex and race. Sci Rep 12, 2023 (2022)



Entre 32 °C et 36 °C

C'est la température cible à viser chez les patients comateux après un arrêt cardiaque, selon les nouvelles recommandations du European Resuscitation Council (ERC) et de la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), basées sur une revue systématique et une méta-analyse de 32 essais.

Sandroni C et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. Intensive Care Med. 2022 Jan 28





Directeur général

Dr Eric Mertens drmertens@dsh lu

Secrétaire de rédaction

Françoise Moitroux fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique

Nathalie Ruykens nruykens@dsb.lu

Chargée de communication

Sandrine Stauner-Facques sstauner@dsb.lu

Photographes Semper

Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro

Dr C. Bieva, Dr A.M. Bilas, Dr A. Chioti, Dr H. Kugener

Production et impression

Sacha Design s.à.r.l. contact@sacha.lu

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

www.dsb.lu



DSB Communication s.a.

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

Chargées de relations

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

PEFC

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

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de novelles 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 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 psur les modalités de déclaration des effets indésirables psur les modalités de déclaration des effets indésirables. **yseleca 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). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Forme pharmaceutique: Comprimé pelliculé, seleca 100 mg comprimés pelliculés: Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. Diffication: ¿SI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. Diffication: ¿SI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. Diffication: ¿Polyarthrite rhumatoide: lyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoide active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un pulsieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs.) Lyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec méthotrexate (MTX). Rectocolite hémorragique: Lyseleca 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 filgotinib doit étre initié par un médecin expériment édans le traitement de la polyarthrite rhumatoide ou de la rectocolite hémorragique. Posologie: Polyarthrite rhumatoide et moder d'administrat

surveillance des paramètres biologiques, et l'ins-tauration ou l'interruption du traitement, sont four-nies dans le Tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4 du RCP). **Tableau 1 : Paramètres biologiques et** recommandations de surveillance: Paramètre biologique: Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN). Action: Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est <1x10° 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 interormpu, si le NAL est. <0,5 x 109 cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure. Solle si Recommandation de surveil. une fois que le NAN est revenu à une valeur supéune fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. Recommandation de surveil-lance: Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. Paramètre biologique: Hemoglobine (Hb). Action: Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si l'Hb est < 8 g/d.L. 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 Recommandation de surveillance: 12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internation ment aux recommandations cliniques internatio-nales sur l'hyperlipidemie. • Populations particu-lières: Personnes âgées: Polyarthrite rhumatoïde: Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients atteints de polyar-thrite rhumatoïde âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. <u>Rectocolite hémor-ragique</u>: Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients atteints de recto-culta hémorarique jusqu'à l'Érar de 75 ans Le colite hémorragique jusqu'à l'âge de 75 ans. Le filgotinib n'est pas recommandé chez les patients âges de 75 ans et plus car on ne dispose d'aucune donnée dans cette population. <u>Insuffisance rénale</u>. 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 (CICr 15 à <60 mL/min). Le filgotinib n'a pas

sévère (CICr 15 à < 60 mL/min). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (CICr < 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: chez les patients presentant une insuffisance hépatique severe (grade C de Child-Pugh) et son administration r'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique S.2 du RCP). Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité du figotinib 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 nourriure (voir rubrique 5.2 du RCP). El 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 4.6 du RCP). Effets indésirables résumé du profil de tolérance Polyarthrite rhumatoide: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5%), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3%), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3%), l'infection des voies urinaires (1,7%) et les sensations vertigineuses (1,2%). Rectocolite hémorragique pe manière générale, le profil de tolérance global observé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique traités par fligotinib était cohérent avec le profil de tolérance observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoide. Tableau récapitulatif des effets indésirables be use effets indésirables uivants 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, < 1/1/10, < 1/1/10, < 1/1/10. Tableau 2): Effets indésirables infections et infestations: Fréquence*: Fréquence les fréquences et infestations in fier une suit suit des des des coils et infestations; rifequence et infestations et de la nutrition : Fréquence et en fréquent. Effet indésirable patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu filgotinib 200 mg. Les fréquences rapportées dans

l'étude SELECTION chez les natients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu filgotinib 200 mg étaient généralement

Idigotinib 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 fligotinib 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 fligotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. Lipides: Le traitement par le fligotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol toll. Ont été légèrement augmentés. Les rapports LDL/HDL sont restée sérelament inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le fligotinib et sont restée stables par la suite. Description de certains effets indésirables: Infections Polyarthrite rhumatoïde: Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des cDMARDS (FINCH 1, DARWIM 1 et DARWIM 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était respectivement de 25,2% et de 23,1% dans les groupe fligotinib 200 mg en monothérapie et fligotinib 200 mg plus MTX versus 24,5% dans le groupe plagotion (TIAE) des infections pondrat 12 semaines était respectivement de 25,2% dans le groupe fligotinib 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 ce phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques ce phase la et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques ce phase la et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques ce phase la et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 pa 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

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

rieur 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 comparée au placebo était: infection des voies respiratoires

placebo etait: Infection des voies respiratoires supérieures (3,3% versus 1,3%), 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. <u>Rectocolite hémorragique</u>: Les

opportuniste na eté observée pendant, la semante dans le groupe filotinib 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% 24 semaines etait respectivement de U%, 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

ransitoires et rapportées au cours dés 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. A la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par apport à l'inclusion de la CPK était respectivement de -16 (449), de 61 (260) et de 33 (80) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la CPK > 5 x

nib 200 mg en monotherapie et filigotinib 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 ets 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 natients de 75 ans et plus bien que Traitement de RCH en toute simplicité des cas de zona impiquaient un seut dermatome et etaient 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 figotinib en monothérapie. Dans les deux études d'induction contrôles contre placebo, la fréquence des infections graves était de 0,6 % dans le groupe figotinib 100 mg et 1,1 % dans le groupe figotinib 100 mg et 1,1 % dans le groupe figotinib 100 mg et 1,1 % dans le groupe figotinib 100 mg et 1,1 % dans le groupe figotinib 100 mg de 1,2 mg et 1,2 mg et 1,3 % dans le groupe figotinib 100 mg de 1,4 mg et 1,4 % de 1,5 % et 1,5 % dans le groupe placebo correspondant. Dans groupe figotinib 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 polyarhirte rhumatoïde contrôlées contre placebo en association avec des cSDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe figotinib 200 mg ni dans le groupe Jyseleca® Tilgotinib



Inhibiteur

préférentiel de JAK11



et maintenue*1,2





1x/iour Voie orale

Profil de tolérance démontré#1

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.1

> pendant 12 semaines, des élévations de la CPK > 5 > la limite supérieure de la normale (LSN) ont été 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 100 mg, La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessite l'arrêt du traitement. Expérience des études d'extension à long terme Polyarthrite rhumatoide: 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 4 activit 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 etait similaire à celui observé dans les études d'induction et d'entretien SELECTION. Déclaration des effets indésirables suspectés ; la déclaration des effets indésirables suspectés ; la déclaration du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les profusits de santé déclarent tout effet indésirables suspectés i la Vagence fédérale des médicaments et des produits de santé déclarent tout effet indésirables suspectés via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé déclarent tout effet indésirables suspectés via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé déclarent tout effet indésirables suspectés via l'Agence fédérale des médicaments et produits des sous des des des des des des des des médicaments et des produits des santé déclarent tout effet indésirables suspectés via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet. http://www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. Titulaire de Tautorisation de mise sur le marche: Galapagos NV, Generaal De Wittelaan 111 43, 2800 Mechelen, Belgium **Numéros d'autorisation de mise** sur le marché: EU/1/20/1480/001-002-003-004. Mode de délivrance: Sur prescription médicale. Date de mise à jour du texte: 12/2021.

> *Diminution du score partiel de Mayo et des niveaux de CRP par rapport aux valeurs de base de la semaine 2.² #Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées (3,5 %), une infection des voies respiratoires supérieures (LSI, 3,3 %), une infection des voies urinaires (IVU, 1,7 %) et des vertiges (1,2 %). Références : 1. RCP Jyseleca®; 2. EPAR Jyseleca® Décembre 2021. Abréviations : JAK Janus Kinase; RCH: Rectocolite Hémorragique

LU-UC-IY-202201-00001 - 03/2022



