

Semper

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

LUXEMBOURG

ACTU

- **IML**: un nouveau nom et une nouvelle image pour l'industrie pharmaceutique innovante au Luxembourg
- **PaRIS (Patient-Reported Indicator Surveys)**: appel aux généralistes

Recherche

Prise en charge et recherche biomédicale en **obésité pédiatrique**

Meeting

Update en diabétologie (SLD)

Cas clinique

Un décès vraiment inopiné?

REGULATORY



Nouveau règlement européen sur les médicaments vétérinaires

TOUR D'HORIZON

L'hématologie, spécialité en pleine (r)évolution

ÉVASION

Échappée strasbourgeoise hors des sentiers battus

ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE

Dieulafoy et son aspirateur

Galápagos



Jyseleca®
filgotinib

NOUVEAU
ADD ON

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 hypolipidémiantes oraux existants pour obtenir les réductions supplémentaires du LDL-C dont les patients non-contrôlés à (très) haut risque CV ont besoin.^{4,5}

NILEMDO[®] apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 17-28 %**.⁶⁻⁹

NUSTENDI[®] apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 38 %**.¹⁰

De plus, dans les études cliniques, **NILEMDO**[®] et **NUSTENDI**[®] ont généralement été bien tolérés.^{4,5}

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

NILEMDO[®]
(acide bempédoïque)

NUSTENDI[®]
(acide bempédoïque et ézétimibe)

Add on to take back control

 **Daiichi-Sankyo**

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

* L'utilisation concomitante avec la simvastatine >40 mg par jour est contre-indiquée. Lorsque NILEMDO[®]/NUSTENDI[®] est administré conjointement avec la simvastatine, la dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg (ou à 40 mg par jour pour les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs de traitement avec des doses plus faibles et lorsque les bénéfices sont censés être supérieurs aux risques potentiels).^{4,5}

**vs placebo en plus des statines à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres traitements hypolipidémiantes 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.^{7,9}

†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. NILEMDO[®]. 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 Cardio. 2020 ; 27(6) : 593-603. EAS : European Atherosclerosis Society ; ESC : European Society of Cardiology ; LDL-C : cholestérol à lipoprotéines de basse densité



GEDEON RICHTER

10 years in Benelux

10
ans

Votre partenaire
en gynécologie
depuis déjà 10 ans.

Nous accompagnons
les femmes à
chaque étape
de leur vie.



Fertilité



Contraception



Fibromes



Ménopause



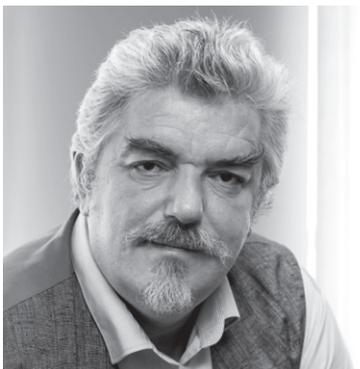
Infections



Pour plus d'informations,
scannez notre QR code.

Health is our mission

Edito



Nous y (re)viendrons

A l'occasion de la traditionnelle conférence organisée après son assemblée générale (voir pages 12-14), l'industrie pharmaceutique innovante, tout récemment rebaptisée IML, pour *Innovative Medicines for Luxembourg*, a fait mouche en invitant trois orateurs remarquablement complémentaires.

Extrait du programme:

- Magda Chlebus, Executive Director Science Policy & Regulatory Affairs, EFPIA
Stronger together - Accelerating the translation of ideas into results for patients
- Dr Anna Chioti, Head of the Pharmacy and Medicines Division at the Directorate General of Health of Luxembourg
From a regulatory response to a regulatory entrepreneurship: lessons learned from COVID-19
- Prof Dr Juchen Klucken, Chair of Digital Medicines at the University of Luxembourg
How to build bridges between academia and industry

Si le Dr Chioti est bien connue des lecteurs de *Semper Luxembourg*, si le Pr Klucken est peut-être familier aux confrères actifs au sein de l'Université de Luxembourg, gageons que peu d'entre vous ont déjà croisé Magda Chlebus. Voici déjà de bonnes raisons de revenir sur leurs présentations dans nos prochaines éditions. Mais il y a davantage.

Laboratoire grandeur nature

Ce davantage, c'est l'évidence qui saute aux yeux, la lumière qui se fait, ponctuée d'un «*eureka*» ou d'un «*bon sang mais c'est bien sûr*», selon les affinités stylistiques de chacun. Car une fois encore il apparaît combien le Luxembourg est un laboratoire grandeur nature en puissance pour la recherche, pour l'analyse des données de santé ou encore pour la mise en oeuvre de l'intelligence artificielle en médecine.

...

Edito

...

Ces développements sont au coeur des travaux du Digital Medicine Group du Pr Klucken, et ils pourraient révolutionner demain à la fois le vécu des patients, la façon de travailler des professionnels de la santé et l'organisation des soins de santé.

Avec sa taille et ses atouts uniques, le Grand-Duché de Luxembourg occupe, nous l'avons déjà écrit en nos colonnes, une position privilégiée. Sur ses 2.586 km², le pays peut se targuer d'une Université, de nombreux instituts de recherche riches de chercheurs de haut niveau, d'une offre médicale et hospitalière structurée et - *last but not least* - d'une seule et unique CNS.

Les bases sont là, et elles autorisent le Pr Klucken à rêver avec nous, de voir un jour une division de la direction de la santé valider, à l'instar de ce qui se fait pour les médicaments, des applications de mesure et d'intervention au service de la santé humaine.

Vaincre les résistances

Ces perspectives posent évidemment des questions, au premier rang desquelles la mesure du bénéfice médical, l'acceptabilité sociale de l'avènement de l'intelligence artificielle, ou encore son intégration dans les structures et procédures existantes. Le corps médical verra-t-il d'un bon oeil l'intrusion dans sa pratique de méthodologies de monitoring centrées sur le patient et... capables de guider le professionnel dans sa décision clinique?

Ce sont là autant d'enjeux majeurs tant pour les patients que pour le corps médical et la société dans son ensemble. En 2022, la capacité de traitement ou de stockage des données n'est plus le facteur limitant. L'humain, en revanche, devra être convaincu. Trop souvent, en effet, l'apport des nouvelles technologies a été synonyme d'asservissement, et chat (ou médecin) échaudé craint l'eau froide. S'intégrer à la réflexion reste dès lors le meilleur gage de ne pas répéter ces erreurs. Car soyons en sûr, l'intelligence artificielle en médecine clinique, nous y *viendrons*.

Dr Eric Mertens



Let's 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



Colophon en page 70

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Jyseleca 100/200 mg comprimés pelliculés.** **Composition:** Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **Forme pharmaceutique:** Comprimé pelliculé. **Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés:** Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. **Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés:** Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication: Polyarthrite rhumatoïde:** Jyseleca est indiquée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisée en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). **Rectocolite hémorragique:** Jyseleca est indiquée dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique. **Posologie et mode d'administration:** Le traitement par le filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de la rectocolite hémorragique. **Posologie: Polyarthrite rhumatoïde:** La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes est de 200 mg une fois par jour. **Rectocolite hémorragique:** La dose recommandée de filgotinib en traitement d'induction et en traitement d'entretien est de 200 mg une fois par jour. Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique ne montrant pas un bénéfice thérapeutique adéquat au cours des 10 premières semaines de traitement, un traitement d'induction de 12 semaines supplémentaires par filgotinib 200 mg une fois par jour peut soulager davantage les symptômes

l'étude SELECTION chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu filgotinib 200 mg étaient généralement cohérentes avec celles rapportées dans le cadre des études sur la polyarthrite rhumatoïde. **Modification des paramètres biologiques:** Créatinine: Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était respectivement de 0,07 (0,12) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. **Lipides:** Le traitement par le filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rapports LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restés stables par la suite. **Description de certains effets indésirables: Infections Polyarthrite rhumatoïde:** Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1% dans le groupe filgotinib 200 mg versus 13,3% dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2% et de 23,1% dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5% dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0% dans le groupe filgotinib 200 mg versus 0,6% dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4% et de 1,0% dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus

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

APPROBATION EMA
MAINTENANT REMBOURSÉ

Traitement de RCH en toute simplicité



Jyseleca®
filgotinib



Inhibiteur préférentiel de JAK1*



Efficacité rapide et maintenue^{1,2}



1x/jour Voie orale¹



Profil de tolérance démontré^{1*}

Jyseleca est indiquée 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

pas montré de bénéfice thérapeutique après 22 semaines de traitement, le traitement par filgotinib doit être interrompu. **Surveillance des paramètres biologiques, et instauration ou interruption du traitement:** Les recommandations concernant la surveillance des paramètres biologiques, et l'instauration ou l'interruption du traitement, sont fournies dans le Tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4 du RCP). **Tableau 1: Paramètres biologiques et recommandations de surveillance: Paramètre biologique:** Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1x10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance:** Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. **Paramètre biologique:** Nombre absolu des lymphocytes (NAL). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance:** Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. **Paramètre biologique:** Hémoglobine (Hb). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si l'Hb est < 8 g/dL. Le traitement peut être repris une fois que l'Hb est revenue à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance:** Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. **Paramètre biologique:** Paramètres lipidiques. **Action:** Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **Recommandation de surveillance:** 12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **Populations particulières: Personnes âgées: Polyarthrite rhumatoïde:** Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. **Rectocolite hémorragique:** Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients atteints de rectocolite hémorragique jusqu'à l'âge de 75 ans. Le filgotinib n'est pas recommandé chez les patients âgés de 75 ans et plus car on ne dispose d'aucune donnée dans cette population. **Insuffisance rénale:** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 mL/min). Une dose de 100 mg de filgotinib une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr 15 à < 60 mL/min). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique:** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (grades A ou B de Child-Pugh). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité du filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration Voie orale:** Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'a pas été étudié si les comprimés pouvaient être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables: Résumé du profil de tolérance Polyarthrite rhumatoïde:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5%), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3%), l'infection des voies urinaires (1,7%) et les sensations vertigineuses (1,2%). **Rectocolite hémorragique:** De manière générale, le profil de tolérance global observé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique traités par filgotinib était cohérent avec le profil de tolérance observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100). **Tableau 2: Effets indésirables: Infections et infestations: Fréquence:** Fréquent. **Effet indésirable:** Infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures. - Fréquence: Peu fréquent. **Effet indésirable:** Zona, onchocercose. • **Affections hématologiques et du système lymphatique: Fréquence:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Neutropénie. • **Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquence:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Hypercholestérolémie. • **Affections du système nerveux: Fréquence:** Fréquent. **Effet indésirable:** Sensations vertigineuses. • **Affections gastro-intestinales: Fréquence:** Fréquent. **Effet indésirable:** Nausées. • **Investigations:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang. • Fréquence basée sur la période pré-séjour contrôlée contre placebo (semaine 12) cumulée sur les études FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu filgotinib 200 mg. Les fréquences rapportées dans

rapportées respectivement chez 0,5%, 0,3% et 0,3% des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. **Expérience des études d'extension à long terme Polyarthrite rhumatoïde:** Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans; parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. **Rectocolite hémorragique:** Dans l'étude d'extension à long terme (SELECTION LTE), menée auprès des patients ayant participé à l'étude SELECTION, les patients ont reçu filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) ou un placebo (N = 133) pendant des durées médianes respectives de 55, 36 et 32 semaines. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui observé dans les études d'induction et d'entretien SELECTION. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue 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 l'autorisation de mise sur le marché:** Galapagos NV, Generaal De Wittelaan 111 A3, 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 ¹Les 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-UJ-202201-00001 - 03/2022

SILODYX™

silodosine

MAINTENANT REMBOURSÉ*



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

Silodyx est indiqué dans le traitement des troubles urinaires de l'hyperplasie bénigne 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'hyperplasie 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 ($Cl_{cr} \geq 50$ et ≤ 80 ml/min). La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($Cl_{cr} \geq 30$ 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 ($Cl_{cr} < 30$ 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'hyperplasie 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; 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.notifierunefetindesirable.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-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Recordati Ireland Ltd., Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Ireland **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 1^{er} novembre 2021.

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

Sommaire

12



Innovative Medicines for Luxembourg

ACTU

IML: un nouveau nom et une nouvelle image pour l'industrie pharmaceutique innovante au Luxembourg

20



TOUR D'HORIZON

L'hématologie: une spécialité en pleine (r)évolution....

32



REGULATORY

Le nouveau règlement européen sur les médicaments vétérinaires, une des missions de la DPM en lien avec les produits de santé animale

42



RECHERCHE

Prise en charge et recherche biomédicale en obésité pédiatrique: le temps est venu de changer les paradigmes

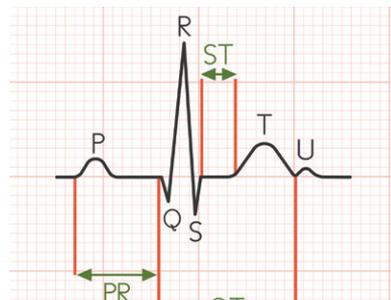
16



ACTU

Le Luxembourg se joint à l'effort international d'évaluation des normes des soins de santé primaires

26



CAS CLINIQUE

Un décès vraiment inopiné?

52

MEETING

Update en diabétologie

Dr Maria Galletta

Douce grossesse

Dr Michael Witsch

Les diabètes monogéniques

Dr Roger Wirion

Traitements adjuvants
de l'obésité



60



EVASION

Échappée strasbourgeoise hors des sentiers battus

64



**ABÉCÉDAIRE DE
LA MÉDECINE**

Dieulafoy et son aspirateur

66



SORTIES

M en concert, exposition de
René Goscinny et Sung Tieu

68

AGENDA

70

CARTOON

Les chercheurs

mediQuality
from Medscape

Retrouvez sur www.mediquality.lu

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

IML: un nouveau nom et une nouvelle image pour l'industrie pharmaceutique innovante au Luxembourg

A l'occasion de son assemblée générale du 27 avril, l'Association Pharmaceutique Luxembourgeoise a officiellement dévoilé son nouveau nom et sa nouvelle identité visuelle.

Comme le rappelle Sonia Franck, secrétaire générale, l'Association Pharmaceutique Luxembourgeoise a vu le jour à la demande du Ministre Mars Di Bartolomeo fin 2011, et dès novembre 2012 la première version de son code de déontologie entré en vigueur, offrant un cadre à la création de relations durables et respectueuses avec tous les partenaires du monde de la Santé.

Pourquoi une nouvelle identité graphique et pourquoi un nouveau nom?

Sonia Franck: «*Le premier nom de baptême, APL, ne reflétait pas pleinement notre identité et notre mission. Partant du positionnement de la Fedil, toute proportion gardée, nous souhaitons être la voix de l'in-*

industrie pharmaceutique innovante au Luxembourg.»

«*Nous cherchions un nom court, accrocheur et qui parle de lui-même. Notre signature devait souligner nos valeurs, notre considération pour le patient et notre implication dans le domaine de la santé.*»

Un benchmark et une charte

Lors de l'assemblée générale, IML a partagé un benchmark sur l'accès aux médicaments ainsi qu'une nouvelle charte.

Cette **accessibilité aux innovations** se mesure en termes de rapidité mais aussi en termes de nombre d'innovations accessibles aux patients luxembourgeois.

Depuis 18 ans, la fédération européenne - EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industry*) - éditée en effet une enquête, un Benchmark où nous retrouverons pour la première fois des données sur le Luxembourg.

La **charte IML** est l'engagement à travailler ensemble pour un avenir en bonne santé. Sans en dévoiler complètement le contenu, IML propose de concentrer les efforts autour de trois objectifs complémentaires, déclinés en un plan d'action pragmatique et opérationnel, qui doit être appréhendé de manière cohérente:

1. Le Luxembourg en tant que moteur d'innovation dans les sciences et la santé.
2. L'accès durable à l'innovation pour les patients luxembourgeois.
3. La nécessité d'investir dans toutes les dimensions du numérique.

IML est un partenaire de discussion actif et partage son expertise dans tous les sujets orientés vers les soins et les technologies de la santé sur les différentes plateformes adéquates. L'association encourage la collaboration avec les différents acteurs de la santé, les institutions et les décideurs dans un souci de qualité pour le patient luxembourgeois. IML est un acteur responsable en garantissant l'accès aux innovations et l'approvisionnement correct des médicaments.



Innovative Medicines for Luxembourg

Un nom parlant, où chaque mot compte: *Innovative Medicines for Luxembourg*. Un logo stylisant une molécule, mais aussi la collaboration et le partenariat entre les différents intervenants du domaine d'activité.

Ce n'est pas sans un brin de fierté que *Semper Luxembourg* présente à ses lecteurs cette nouvelle identité et ce nouveau nom, que l'on doit à... DSB Communication, qui a - parmi trois agences luxembourgeoises - su le mieux convaincre le jury.

EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator Survey

Le Benchmark auquel IML fait référence est l'EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator Survey, une enquête réalisée depuis 18 ans. Sa dernière version a été publiée en avril 2022, et pour la première année le Luxembourg y figure.



En effet, l'amélioration de la disponibilité des médicaments autorisés dans l'Union européenne (UE) est une priorité essentielle pour le réseau européen de réglementation des médicaments et pour l'industrie pharmaceutique.

L'itération de cette année de l'indicateur Patients W.A.I.T. (*Waiting to Access Innovative Therapies*), dont les formats évoluent depuis 2004, est la plus grande étude européenne sur la disponibilité des médicaments innovants et le délai d'accès des patients.

L'édition 2022 couvre un ensemble plus large de pays que les années précédentes. La publication comprend des données sur 39 pays (27 de l'UE et 12 hors de l'UE), ce qui donne une image européenne complète de la disponibilité.

Des informations sur les 160 médicaments innovants ayant reçu une autorisation de mise sur le marché entre 2017 et 2020 sont incluses, avec un délai d'un an pour permettre aux pays d'inclure ces médicaments dans leur liste publique de remboursement, ce qui signifie que les données sur la disponibilité sont exactes au 1^{er} janvier 2022. Cette période inclut donc la pandémie de COVID-19, bien qu'aucun impact significatif ne soit noté dans l'indicateur.

Les associations locales de l'industrie pharmaceutique fournissent les informations directement à IQVIA et à l'EFPIA, et les méthodologies sont décrites dans une annexe afin d'assurer une transparence totale de l'étude.

Deux paramètres majeurs: le taux de disponibilité et le délai de disponibilité

L'indicateur W.A.I.T. pour les patients présente deux paramètres principaux pour les nouveaux médicaments (c'est-à-dire les médicaments comprenant une substance qui n'était pas disponible auparavant en Europe) dans une cohorte de quatre ans:

1) Le **taux de disponibilité**, mesuré par le nombre de médicaments disponibles pour les patients dans les pays européens. Pour la plupart des pays, il s'agit du moment où

le produit est inscrit sur la liste des médicaments remboursables (ce qui n'indique pas nécessairement l'adoption ou l'utilisation du médicament).

2) Le **délai de disponibilité**, mesurant le délai moyen entre l'autorisation de mise sur le marché et la disponibilité, en utilisant les jours entre la date de l'autorisation de mise sur le marché et le jour de l'achèvement des processus administratifs post autorisation de mise sur le marché (qu'il soit imputable aux entreprises ou aux autorités compétentes).

Pour la première participation du Luxembourg, seuls les taux de disponibilités ont pu être partagés, et le Luxembourg n'apparaît donc pas encore dans l'enquête sur le délai de disponibilité.





Cette enquête reprend différents volets et nous y reviendrons dans de prochaines éditions. Son intérêt majeur est d'objectiver l'accès aux innovations pour les patients luxembourgeois et de travailler ensemble avec tous les acteurs afin d'atteindre le peloton de tête au bénéfice des patients.

«Ne regardons pas le futur dans le rétroviseur»

Telle est la philosophie de vie, tant privée que professionnelle, de Mimi de Ruyck, Présidente de l'association, s'inscrivant dans la vision du Professeur Lieven Annemans, 'Towards a health-care system ready for the future',

dessine trois axes sur lesquels le système de santé actuel et futur doit être basé: la qualité, la solidarité et la durabilité.

En résumé ses sept recommandations sont les suivantes:

- Augmenter les dépenses publiques dans le domaine de santé.
- Stimuler l'innovation avec des seuils spécifiques en accord avec la 'volonté de payer' de la société et sur la base de résultats.
- Disposer d'un système interconnecté de récolte de données (avec respect de la vie privée).
- Créer des réseaux de santé et soins.
- Payer pour la qualité de soins.
- Limiter les tiers payants des patients.
- Investir dans la promotion de la santé.

«Il est clair que la santé est notre bien le plus précieux et que la durabilité des soins de santé est un objectif commun, pour lequel les membres d'IML veulent agir comme partenaire responsable,» conclut dès lors Mimi de Ruyck. ■

A retenir

IML est l'association regroupant l'industrie pharmaceutique innovante et active au Grand-Duché du Luxembourg. Elle compte à ce jour 59 laboratoires pharmaceutiques. Sa mission est de promouvoir les meilleurs soins de santé et d'encourager l'innovation thérapeutique. IML représente le Luxembourg au sein de l'association Européenne, 'EFPIA' et montre via son code de déontologie son respect des valeurs de conformité, de transparence et d'éthique.



Dr E. Mertens
Avec la participation des membres du C.A. d'IML
Photos: Gollics Fotografie

Skyrizi®

(risankizumab)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du SPC pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Skyrizi 150 mg, solution injectable en stylo prérempli - Skyrizi 150 mg, solution injectable en seringue préremplie - Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Skyrizi 150 mg, solution injectable en stylo prérempli : Chaque stylo prérempli contient 150 mg de risankizumab dans 1 mL de solution. Skyrizi 150 mg, solution injectable en seringue préremplie : Chaque seringue préremplie contient 150 mg de risankizumab dans 1 mL de solution. Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie : Chaque seringue préremplie contient 75 mg de risankizumab dans 0,83 mL de solution. Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé sélectivement contre la protéine interleukine-23 (IL-23) et produit par des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. **Excipients à effet notoire (75 mg, solution injectable uniquement)** : Ce médicament contient 68,0 mg de sorbitol pour une dose de 150 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du SPC. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution injectable, Skyrizi 150 mg, solution injectable en stylo prérempli et en seringue préremplie : La solution est incolore à légèrement opalescente. Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie : La solution est incolore à légèrement jaunâtre et limpide à légèrement opalescente.

Indications thérapeutiques : **Psoriasis en plaques** : Skyrizi est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Rhumatisme psoriasique** : Skyrizi, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). **Posologie et mode d'administration** : Skyrizi est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Skyrizi est indiqué. **Posologie** : La dose recommandée est de 150 mg administrée en injection sous-cutanée à la semaine 0, à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines (soit sous la forme de deux injections de 75 mg en seringues préremplies ou d'une injection de 150 mg en un stylo prérempli ou seringue préremplie). Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients atteints de psoriasis en plaques ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines. **Oubli de dose** : Si l'administration d'une dose a été oubliée, la dose doit être administrée dès que possible. L'administration doit ensuite reprendre selon le schéma habituel prévu. **Populations particulières** : *Personnes âgées (65 ans et plus)* : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du SPC). *Population pédiatrique* : La tolérance et l'efficacité du risankizumab chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'est pas justifié d'utiliser le risankizumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication du psoriasis en plaques modéré à sévère ou chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans l'indication du rhumatisme psoriasique. *Patients en surpoids* : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du SPC). **Mode d'administration** : Skyrizi est administré par injection sous-cutanée. L'injection doit être administrée dans la cuisse ou l'abdomen. Les patients ne doivent pas s'injecter dans des zones où la peau est sensible, présente une ecchymose, un érythème, une induration ou des lésions psoriasiques. Les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Skyrizi après avoir été formés à la technique d'injection sous-cutanée. Les patients doivent être informés de la nécessité de lire les « Instructions d'utilisation » figurant dans la notice avant l'administration. Seul un professionnel de santé ou un aidant peut administrer Skyrizi dans la partie supérieure externe du bras. **Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie** : Le contenu des deux seringues préremplies

doit être injecté afin d'administrer la dose complète de 150 mg. Les deux injections doivent être pratiquées dans des zones anatomiques différentes. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Infections actives cliniquement importantes** (par exemple : tuberculose active ; voir rubrique 4.4 du SPC). **Effets indésirables** : **Résumé du profil de tolérance** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les infections des voies respiratoires supérieures. **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables du risankizumab observés lors des études cliniques (Tableau 1) dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique sont répertoriés par classe de systèmes-organes selon la classification MedDRA et suivent la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). **Liste des effets indésirables** : **Infections et infestations** : Très fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures* - Fréquent : Dermatophytoses* - Peu fréquent : Folliculite. **Affections du système nerveux** : Fréquent : Céphalée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Prurit. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : Fatigue*, Réactions au site d'injection*. **Inclus** : infection de l'appareil respiratoire (virale, bactérienne ou non précisée), sinusite (notamment aiguë), rhinite, rhinopharyngite, pharyngite (notamment virale), angine, laryngite, trachéite. **Inclus** : pied d'athlète, eczéma marginé de Hebra, dermatophytose de la peau glabre, pityriasis versicolor, tinea manuum, onychomycose, infection cutanée fongique. **Inclus** : céphalée, céphalée de tension, légèreté d'origine sinusienne. **Inclus** : fatigue, asthénie. **Inclus** : au niveau du site d'injection : contusion, érythème, hématome, hémorragie, irritation, douleur, prurit, réaction, tuméfaction, induration, éruption cutanée. **Description des effets indésirables sélectionnés**. **Infections** : Le taux d'infections était de 75,5 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le psoriasis et de 43,0 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le rhumatisme psoriasique, incluant une exposition prolongée au risankizumab. La majorité des cas étaient non graves et d'intensité faible à modérée et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab. Le taux d'infections graves était de 1,7 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le psoriasis et 2,6 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le rhumatisme psoriasique (voir rubrique 4.4). **Rhumatisme psoriasique** : Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par risankizumab était similaire à celui observé chez les patients atteints de psoriasis en plaques. **Immunogénicité** : Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec risankizumab. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. Chez les patients traités par risankizumab à la dose clinique recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines lors des essais cliniques dans le psoriasis, des anticorps anti-médicament et anticorps neutralisants développés sous traitement ont été détectés chez respectivement 24 % (263/1 079) et 14 % (150/1 079) des patients évalués. Chez la plupart des patients atteints de psoriasis, les anticorps anti-risankizumab (anticorps neutralisants inclus) n'ont pas été associés à des modifications de la réponse clinique ou de la tolérance. Parmi les quelques patients (approximativement 1% ; 7/1 000 à la semaine 16 et 6/598 à la semaine 52) avec des dosages d'anticorps élevés (>128), la réponse clinique semblait réduite. L'incidence des réactions au site d'injection était numériquement plus élevée dans le groupe positif aux anticorps anti-médicament comparé au groupe négatif aux anticorps anti-médicaments sur des périodes de traitement à court terme (à 16 semaines : 2,7% vs 1,3% et à plus long terme (>52 semaines : 5,0% vs 3,3%). Toutes les réactions au site d'injection étaient faibles à modérées, aucune n'a été grave et aucune n'a conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab. Chez les patients traités par risankizumab à la dose clinique recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 28 semaines lors des essais cliniques dans le rhumatisme psoriasique, des anticorps anti-médicament et des anticorps neutralisants ont été détectés

SKYRIZI® 150 mg

LIBÉREZ VOS PATIENTS

Disponible en stylo auto-injecteur

INDIQUÉ POUR LE PSORIARIS ET L'ARTHRITE PSORIASIQUE*

SKYRIZI® 150 mg est indiqué pour :

- ***Psoriasis en plaques** : SKYRIZI® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
- ***Rhumatisme psoriasique** : SKYRIZI®, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).

Skyrizi®
(risankizumab)

chez respectivement 12,1 % (79/652) et 0 % (0/652) des patients étudiés. Les anticorps anti-risankizumab n'ont pas été associés à des modifications de la réponse clinique ou de la tolérance dans le rhumatisme psoriasique. **Personnes âgées** : Les données de tolérance sont limitées chez les sujets âgés de plus de 65 ans. **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 listé dans le RCP. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Allemagne. **Sur prescription médicale. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Skyrizi 150 mg, solution injectable en stylo prérempli : EU/1/19/1361/002 - Skyrizi 150 mg, solution injectable en seringue préremplie : EU/1/19/1361/003 - Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie : EU/1/19/1361/001. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 11/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Le Luxembourg se joint à l'effort international d'évaluation des normes des soins de santé primaires

PaRIS (Patient-Reported Indicator Surveys) est une nouvelle étude mise en place dans 23 pays du monde, menée par un consortium international pour le compte de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE). Cette enquête vient compléter les données déjà collectées par l'OCDE sur la performance des systèmes de santé avec des informations sur les résultats et les expériences rapportés par les patients.

Mohammed Iddir & Aline Lecomte, Luxembourg Institute of Health

Le Luxembourg Institute of Health (LIH), mené par l'unité Public Health Expertise du Department of Precision Health (DoPH), a été mandatée par la Direction de la santé pour mettre en œuvre cette étude au Luxembourg.

Son objectif est d'évaluer l'impact des services et des soins sur la qualité de vie et sur la santé des patients atteints d'une ou de plusieurs affections chroniques, et de mieux comprendre l'efficacité des soins en prenant en compte le point de vue du patient.

Un manque d'information critique dans le domaine des soins

L'étude PaRIS comblera un manque d'information critique dans le domaine des soins, en se concentrant sur la santé primaire.

Pour atteindre ses objectifs, elle évaluera l'expérience du patient selon deux perspectives complémentaires:

- L'évaluation des expériences rapportées par les patients («**Patient-Reported Experience Measures**» - **PREMs**).
- L'évaluation des résultats rapportés

par les patients («**Patient-Reported Outcome Measures**» - **PROMs**).

L'évaluation des **PREMs** mesure la façon dont les patients vivent les soins de santé et fait référence aux aspects pratiques des soins, tels que la coordination des soins, les temps d'attente et la communication entre le prestataire et le patient.

Quant à l'évaluation des **PROMs**, elle mesure la façon dont les patients évaluent les résultats des soins qu'ils reçoivent, tels que la qualité de vie, la douleur, le fonctionnement physique et le bien-être psychologique.

Cette étude va montrer comment les principaux résultats et expériences varient d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays.

Cela permettra aux pays de se comparer, d'apprendre de leurs approches respectives et ainsi de s'améliorer.

«Cette étude favorisera un dialogue avec les décideurs politiques, les prestataires de soins de santé et les patients sur la manière d'améliorer la performance et de mieux centrer les services de soins primaires sur la personne.»



Elle favorisera un dialogue avec les décideurs politiques, les prestataires de soins de santé et les patients sur la manière d'améliorer la performance et de mieux centrer les services de soins primaires sur la personne.

Un recrutement de médecins généralistes et de patients est en cours

L'étude vise à recruter des médecins généralistes (MGs) ainsi que des patients selon certains critères d'inclusion spécifiques.

Les médecins généralistes doivent être en contact avec les patients, être autorisés à desservir la population générale, et doivent fournir des soins



«Ensemble, les pays travailleront pour développer, normaliser et mettre en œuvre une nouvelle génération d'indicateurs qui mesurent les résultats et les expériences en matière de soins de santé; ce qui compte le plus pour les patients.»

généralistes ambulatoires, y compris des services traitant de la gestion des maladies chroniques.

En ce qui concerne les patients, ils doivent avoir au moins 45 ans, résider au Luxembourg, vivre dans un ménage privé et avoir eu au moins un contact avec un MG pour toute raison médicale ou administrative, au cours des 6 mois précédant la procédure de sélection.

La participation à l'enquête se fera sur base volontaire. Selon les exigences de l'OCDE, au moins 25 MGs et 1250 patients doivent être recrutés.

Echantillonnage aléatoire

Les médecins généralistes seront sélectionnés sur base d'un échantillonnage aléatoire simple dans le Registre des professionnels de santé du Minis-

tère de la Santé et vont recevoir une invitation pour participer à l'étude. Les MGs inclus dans l'étude seront invités à remplir un questionnaire en ligne et à aider le LIH à sélectionner des patients à partir des dossiers médicaux du cabinet.

Les patients seront sélectionnés par échantillonnage aléatoire simple à partir des dossiers médicaux du cabinet de chaque MG participant.

Les patients inclus dans l'étude seront invités à remplir un questionnaire en ligne ou sur papier.

Avril 2022

Une phase pilote de l'étude Paris va débuter en avril 2022. Cette enquête internationale sur les personnes vivant avec des maladies chroniques reste la première dans son genre à évaluer les résultats et les expériences des patients pris en charge par les soins primaires dans différents pays.

Ensemble, les pays travailleront pour développer, normaliser et mettre en œuvre une nouvelle génération d'indicateurs qui mesurent les résultats et les expériences en matière de soins de santé; ce qui compte le plus pour les patients.

Plus d'informations ?

- Veuillez consulter le site Internet principal www.paris-survey.lu
- Appelez notre service d'assistance téléphonique au +352 26970-747 (du lundi au vendredi, de 9 h à 13 h)
- Envoyer un mail à paris-survey@lih.lu.

Gedeon Richter Benelux fête cette année ses dix ans



Mme Isabelle De Walsche
Directrice générale

Isabelle De Walsche:

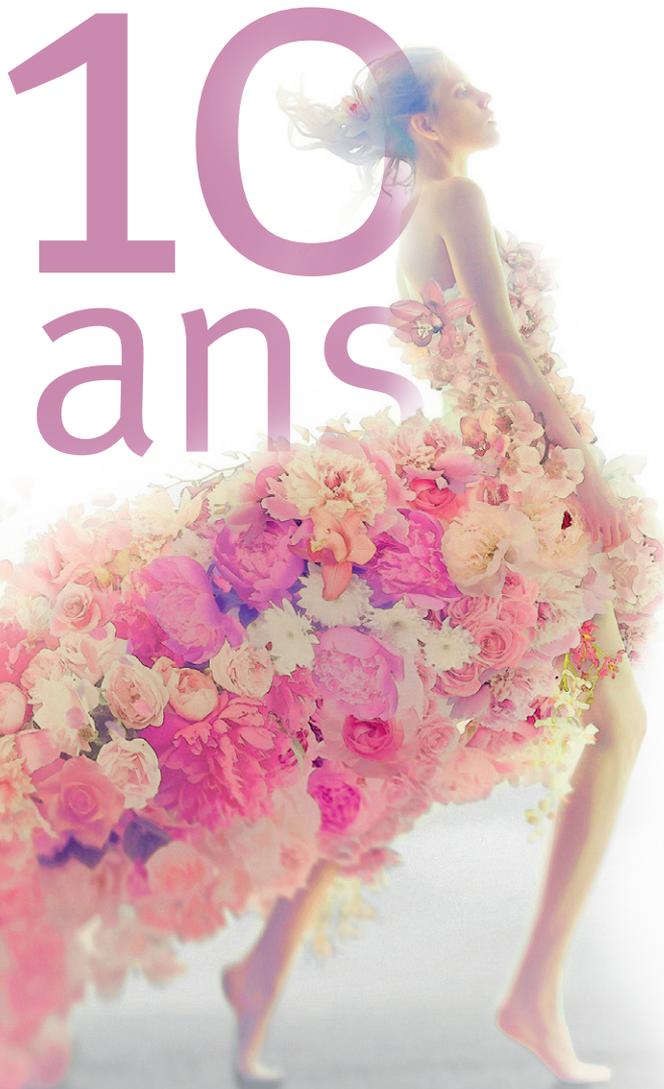
**“Nous voulons être un véritable partenaire
dans le monde de la santé”**

“Je travaille dans l’industrie pharmaceutique depuis une trentaine d’années maintenant. Au fil de ces années, j’ai eu la chance d’exercer au sein de différentes entreprises, dans de multiples fonctions et domaines. C’est il y a un peu plus de dix ans maintenant, que j’ai été sollicitée par **Gedeon Richter** pour contribuer à la mise en place de son antenne au Benelux”, explique Isabelle De Walsche, directrice générale de **Gedeon Richter Benelux**.

“J’ai commencé ma vie professionnelle chez JP Morgan Bank, mais après un an, j’ai rejoint l’industrie pharmaceutique. En réalité, j’ai toujours été très intéressée par la médecine, j’ai même envisagé de faire des études dans ce domaine... Ce que je trouve particulièrement intéressant dans le domaine médical, c’est l’interaction avec les médecins, mais également la possibilité d’aider réellement les gens, de pouvoir faire la différence pour les patients.”

Le laboratoire **Gedeon Richter** a été fondé en 1901 par le pharmacien hongrois du même nom, **Gedeon Richter** (1872-1944), dont la pharmacie à Budapest est aujourd’hui devenue un bâtiment historique. Richter était un pionnier de la science et de l’industrie pharmaceutique. Il a été démis de ses fonctions d’administrateur en 1942 parce qu’il était juif et en 1944, il a été assassiné. C’est son fils qui a alors repris la suite. **Gedeon Richter** est désormais une société cotée en bourse dont le siège central est toujours situé à Budapest.

L’entreprise était principalement active en Europe de l’Est, mais la volonté de s’étendre davantage s’est très vite confirmée. Tout a commencé avec l’acquisition du portefeuille de contraceptifs oraux du laboratoire *Grünenthal* et celle de la société de biotechnologie suisse *PregLem* spécialisée dans la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments innovants dans le domaine de la médecine reproductive féminine. Ce fut le facteur décisif pour la poursuite de l’expansion de la firme en Europe occidentale, et donc aussi au Benelux.



Gedeon Richter Benelux fête cette année ses dix ans. Que s'est-il passé pendant cette décennie ?

“Un parcours passionnant ! J’ai littéralement commencé à partir de rien, juste avec un ordinateur livré chez moi. Les premiers mois, il n’y avait que des dépenses, pas de revenus. À la fin de l’année, nous étions trois et puis nous avons continué à grandir. Aujourd’hui, nous sommes plus de trente employés dans nos bureaux de Grand-Bigard, mais également sur les routes.”

Partenaire en gynécologie

“Nous nous positionnons comme un partenaire en gynécologie. **Gedeon Richter** s’est, en effet, longtemps concentré sur ce domaine. En Europe occidentale, nous avons décidé de nous focaliser également sur la santé des femmes, tandis que la commercialisation d’importants agents neurologiques et cardiovasculaires se fait principalement dans d’autres pays ou avec d’autres partenaires. Au Benelux, l’accent est donc mis principalement sur la gynécologie et cela constitue notre stratégie à moyen terme. Notre objectif est d’être présent dans tous les moments-clés de la vie des femmes: de la contraception à la fertilité, en passant par la ménopause et les infections. Nous voulons proposer une gamme complète de produits aux femmes, aux gynécologues et médecins généralistes.”

Dans notre société actuelle, de moins en moins de personnes ont conscience de ce qu’était la vie des femmes lorsque la contraception n’existait pas; “Oui, c’est vrai et c’est important pour moi d’expliquer à mes filles que le droit de vote pour les femmes (depuis 1948 en Belgique) n’existe pas depuis longtemps, tout comme le droit pour une femme d’ouvrir son propre compte bancaire (depuis 1958 pour les femmes mariées). Ce n’est qu’en 1973 que l’interdiction de fournir des informations sur les contraceptifs a été levée ! N’oublions pas non plus que nous sommes dans une position privilégiée en matière de soins de santé et que nous pouvons faire des choix; l’émancipation ouvre au droit de choisir. C’est très important.”

Un rapport de l’ONU montre que plus de la moitié des grossesses dans le monde ne sont pas désirées et que la stigmatisation et la désinformation jouent un rôle majeur dans le manque de “planification familiale”.

“En ce qui concerne la sensibilisation, il reste encore beaucoup à faire, le travail d’éducation du public reste indispensable. Des problèmes tels que des pertes de sang menstruelles abondantes ou l’interruption de grossesse sont encore trop tabous. Il est difficile pour beaucoup d’entre nous d’aborder ces sujets et d’autres problématiques qui y sont liées. Un des exemples les plus frappants reste la ménopause. C’est étonnant que tant de femmes n’osent pas en parler ou pensent que “cela fait partie de la vie” ou qu’elles doivent juste “passer par là”, tout comme les phases de la lune. Nous devons les informer correctement et sans relâche.”

“Changer la perception des patientes est parfois difficile car, en tant que société pharmaceutique, vous n’êtes pas autorisé à parler des produits avec elles. Vous pouvez cependant les informer des pathologies et problématiques féminines et nous essayons de le faire du mieux possible.”

Nos valeurs

“Il y a quelques années, notre équipe a défini un certain nombre de valeurs qui nous tiennent à cœur. L’une d’elles est **la transparence** au sens le plus large du terme ; être honnête, transparent dans le sens de ‘what you see is what you get’, nous n’avons rien à cacher.”

► **“La persévérance** est une autre valeur importante, tout comme **la fierté**. À tous les niveaux de l’organisation, chaque collaborateur peut être fier de ce qu’il fait, j’y attache une grande importance. Chaque maillon de la chaîne est aussi important pour moi. Chacun devrait avoir la possibilité de se développer et de performer.”

► **“La souplesse** vient ensuite. Pouvoir s’adapter rapidement aux situations changeantes, il fallait vraiment le faire pendant la pandémie. Cela a été particulièrement difficile pour les prestataires de soins de santé, mais les entreprises ont également

été débordées. Aujourd’hui et demain, il y aura d’autres défis, il faudra toujours s’adapter.”

► **“La responsabilité sociale** est également très importante à nos yeux. C’est pourquoi nous soutenons des projets tels que “*Save the children*”, pour aider les enfants en difficulté et souvent leurs jeunes mères. L’association vient maintenant en aide aux enfants à la frontière ukrainienne, par exemple.”

“Nous soutenons Natagora localement. Nous voulons être aussi verts que possible, cela va d’une flotte automobile verte à une action de plantation d’arbres. Chaque année, nous partons pour une journée avec quelques médecins qui sont sensibles à ses problématiques. Ensemble, nous plantons plusieurs arbres.”

L’avenir

“Nous avons des projets pour les quatre à cinq prochaines années, avec quelques lancements majeurs, mais qui sait, l’inflation pourrait modifier la donne et peut-être devrons nous jouer les équilibristes. Dans une PME, vous devez toujours abattre beaucoup de travail avec relativement peu de personnes. La bonne nouvelle, c’est que nous sommes une équipe très motivée, donc je le vois plutôt positivement.”

“Il est difficile d’avoir une vision à plus long terme, les circonstances peuvent changer, les lois peuvent changer, mais j’espère que nous pourrions continuer à nous développer en tant que partenaire dans le domaine de la santé. Nous sommes actifs depuis dix ans maintenant et nous avons introduit un certain nombre d’innovations qui étaient importantes pour les médecins et les patientes, qui répondent à “des besoins” pour lesquels il existe peu d’alternatives. Nous voulons idéalement faire partie intégrante d’un partenariat entre l’industrie, le gouvernement et la médecine. Nous avons besoin les uns des autres et nous devons essayer de travailler ensemble du mieux que nous pouvons. Même si nous ne faisons qu’apporter notre petite pierre à l’édifice, nous sommes heureux de pouvoir avoir un impact positif pour un nombre important de personnes.”



GEDEON RICHTER

10 years in Benelux

<https://www.gedeonrichterbenelux.com/fr/home>

2022-088/BELUXFR, date of creation 04/2022

L'hématologie: une spécialité en pleine (r)évolution....

Une spécialité en pleine (r)évolution, c'est le constat fait à l'issue de ce 42^{ème} congrès de la Société française d'Hématologie qui vient de se tenir à Paris fin mars après 2 ans de pandémie et un hiver maussade. A la lecture du programme, on découvre la richesse de la recherche pharmacologique avec les inhibiteurs de BCL-2, les immunomodulateurs, les anticorps anti-CD38, les agents de maturation érythroïde, sans oublier les cellules CAR-T qui méritent sans nul doute le prix de l'innovation thérapeutique.

Pour valider tout cela, les études cliniques se sont multipliées dans la leucémie lymphoïde chronique, le myélome multiple, les syndromes myélodysplasiques, les lymphomes diffus à grandes cellules B etc. Et les résultats sont à la hauteur des espérances avec des taux de réponses et des allongements de la survie globale largement supérieurs à ceux obtenus avec les traitements d'antan.

Mais l'hématologie, ce n'est pas que le traitement des hémopathies malignes. C'est aussi l'hémophilie avec le bénéfice du concizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, administré en prophylaxie, qui autorise des chirurgies mineures sans hémorragies majeures, les hémoglobi-nopathies avec la drépanocytose et ses transfusions à risques en raison de la survenue d'une réaction hémolytique post-transfusionnelle retardée, les anémies, les accidents transfusionnels etc.

Dr Claude Biéva

Hémophilie et actes invasifs mineurs: quel est le bénéfice d'une prophylaxie par concizumab?

Des chirurgies mineures et des procédures de diagnostics invasives ont été menées chez 25 patients hémophiles ayant bénéficié d'une prophylaxie par le concizumab, un anticorps monoclonal inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, dans le cadre des études de phase II Explorer4 et Explorer5. Les résultats montrent que le nombre d'hémorragies associées aux actes est faible et lorsqu'elles se produisent, elles sont classées comme légères à modérées à une exception près.

Le concizumab est un anticorps monoclonal inhibiteur de la voie du facteur tissulaire. Il est administré à des patients atteints d'une hémophilie A ou B avec des titres élevés d'inhibiteur, en prélude à des chirurgies et actes invasifs mineurs.

Les chirurgies et actes mineurs étaient définis comme une intervention dans laquelle la peau, les muqueuses ou le tissu conjonctif superficiel sont manipulés, à savoir les biopsies cutanées, l'implantation de dispositifs

Lymphome diffus à grandes cellules B en rechute/réfractaire: les cellules CAR-T améliorent-elles la qualité de vie?

Une innovation thérapeutique se doit d'être d'abord efficace sur les signes et symptômes d'une maladie mais quand cette efficacité se double d'une amélioration de la qualité de vie, c'est la cerise sur le gâteau. C'est le résultat obtenu par des cellules CAR-T en traitement d'un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute/réfractaire par rapport à un traitement conventionnel. Ce qui a conduit logiquement à en faire le traitement standard de cette hémopathie maligne.

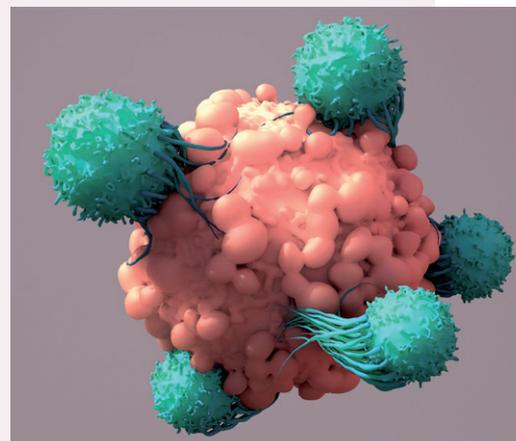
L'arrivée des cellules CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor*) a révolutionné le traitement de certaines hémopathies malignes dont les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB). Cette approche consiste à prélever les lymphocytes T du patient, à les reprogrammer génétiquement pour qu'ils expriment un récepteur chimérique, pour qu'une fois réinfusés, ils soient capables de reconnaître et détruire les cellules tumorales.

Les premiers résultats ont montré des taux de réponses complètes quasi doublés associé à une survie globale médiane non atteinte versus 35,1 mois sous «standard of care».

La qualité de vie évaluée

Dans cette nouvelle analyse¹, c'est la qualité de vie qui a été évaluée dans le LDGCB en rechute/réfractaire traité par cellules CAR-T anti-CD19 autologues. Les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L ont été utilisés avant traitement puis à J50, J100, J150 jusqu'à 24 mois ou survenue d'un événement affectant la survie sans événement.

Sur les 359 patients (30% d'âge > 65 ans), 165 ont reçu les cellules CAR-T et 131 un traitement standard; 70% présentaient une maladie réfractaire primaire. Les résultats montrent des



scores significativement améliorés sous cellules CAR-T par rapport au traitement standard concernant l'EORTC QLQ-C30, état de santé général/qualité de vie ($p = 0,012$) et l'EVA EQ-5D-5L ($p = 0,0004$) à J150. Les données montrent également que les patients sous cellules CAR-T retrouvent plus rapidement le niveau de qualité de vie qu'ils avaient avant traitement. C'est la première étude multicentrique qui montre que ces cellules CAR-T sont cliniquement efficaces sur une hémopathie maligne tout en permettant au patient de retrouver sa qualité de vie initiale.

Référence:

1.Thieblemont C, et al. SFH 2022

d'accès veineux centraux, des soins dentaires etc.

15 épisodes hémorragiques sur 50 interventions¹

Au total 25 patients ont été traités par concizumab à la dose de 0,15 mg/kg dont 7 ont bénéficié de 17 interventions chirurgicales.

Cinq patients ont eu une procédure, 1 patient a eu deux procédures et 1 patient a eu un total de 10 procédures.

Tous les patients étaient sous concizumab à la dose de 0,15 mg/kg. Un

traitement hémostatique per opératoire supplémentaire était autorisé à la discrétion de l'investigateur.

Sur un total de 6 épisodes hémorragiques liés à la chirurgie dans l'étude Explorer4, 1 seul a été classé comme sévère, les 5 autres comme légers à modérés.

Dans l'étude Explorer5, 13 des 36 patients traités à des doses de 0,15 mg/kg à 0,25 mg/kg, ont eu 33 interventions dont surtout des soins dentaires ou des interventions diagnostiques comme des biopsies, des endoscopies, des gastroscopies etc. Au total, 9 saignements liés à l'acte ont été en-

registrés, tous classés comme légers à modérés.

Des données rassurantes pour la pratique

La conclusion est que des chirurgies très diverses ou des procédures de diagnostics invasives sont autorisées chez des patients hémophiles mis sous prophylaxie par concizumab. Le nombre d'hémorragies associées est faible (0,3%) et lorsqu'elles se produisent, elles sont classées comme légères à modérées à une exception près.

Référence:

1.Michallet AS, et al. SFH 2022

Myélome multiple en rechute: quel est l'intérêt d'une deuxième autogreffe?

Cette étude rétrospective aborde la question du bénéfice d'une seconde autogreffe chez les patients ayant bénéficié d'une rémission d'au moins 24 mois après la première. La littérature y est plutôt favorable mais à quelles conditions et quels sont les facteurs pronostiques de succès ?

L'intensification suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le standard de traitement en première ligne du myélome multiple (MM). En cas de rechute, l'option proposée est une seconde autogreffe chez les patients en rémission pendant au moins 24 mois après la première. Est-ce vraiment la seule option à l'ère des nouveaux schémas à base d'immunomodulateurs voire même des cellules CAR-T anti-BCMA ?

Un taux de réponse de 96%

L'étude¹ a inclus 267 patients en rechute d'un MM qui ont bénéficié d'une deuxième autogreffe de CSH.

Au moment du diagnostic, 25,8% des patients étaient ISS3 et seuls 18,2% présentaient une cytogénétique à haut risque. La majorité (93%) ont reçu au moins un immunomodulateur et/ou un inhibiteur du protéasome et/ou un anticorps anti-CD38 comme traitement de réinduction.

Le taux de réponses globales est de 96% avec 78% de très bonnes réponses partielles ou mieux et 18% de réponses partielles. La mortalité précoce à 3 mois est faible (1,4%). Avec une durée médiane de suivi post-greffe de 41 mois, la survie globale médiane est de 7,5 ans et la survie médiane sans traitement ni décès de toutes causes

est de 29 mois. L'analyse multivariée sur la survie globale montre qu'une période de rémission sans traitement de 33 mois après la première autogreffe est un facteur protecteur (HR = 0,5). Les sujets de plus de 53 ans ont une moins bonne survie globale. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge (HR = 2) et une chimiothérapie conventionnelle en réinduction avant la seconde autogreffe (HR = 2,3).

Deuxième greffe bénéfique

Cette étude rétrospective confirme le bénéfice d'une deuxième autogreffe en particulier chez les patients les plus jeunes et rechutant tardivement après la première, même à l'ère des nouvelles thérapeutiques. Le seuil de durée de rémission après la première autogreffe, historiquement fixé à 24 mois semble trop court et devrait être revu à la hausse. Enfin, il se confirme qu'un traitement d'entretien est indispensable après une seconde greffe de CSH.

Référence: 1. André A, et al. SFH 2022;#14-26

Leucémie lymphoïde chronique: thérapie ciblée ou chimiothérapie?

Face à l'émergence des thérapies ciblées se pose la question du futur de la chimiothérapie dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Cette étude de phase II a comparé en première ligne une thérapie ciblée à base d'un ITK de Bruton et du venetoclax à un schéma conventionnel à base de fludarabine, cyclophosphamide et rituximab. Le critère est la maladie résiduelle dans la moelle et le gagnant à l'analyse intermédiaire à 9 mois est interpellant...

L'arrivée des thérapies ciblées a modifié le traitement en première ligne de la leucémie lymphoïde chronique. Pour les patients de risque «intermédiaire» défini par un statut IGHV non muté et/ou une délétion 11q et/ou un caryotype complexe en l'absence d'anomalie de TP53, le maintien d'une immunochimiothérapie (ICT) ne fait pas l'unanimité. Pour y voir plus clair, cette étude¹ a randomisé 120 patients en 2 bras, ibrutinib et venetoclax (IVE) ou une ICT standard à base de fludarabine/cyclophospha-

mide/rituximab (FCR). Les caractéristiques des patients sont équilibrées dans les 2 bras en termes de sexe, de score ECOG 0-1 et de stade de Binet.

Après une monothérapie par ITK de M1 à M3, la durée totale du traitement par IVE va dépendre de la réponse à M9: en cas de MRMO (maladie résiduelle dans la moelle osseuse) < 0,01%, le traitement est poursuivi pendant 6 mois supplémentaires jusqu'à M15 puis arrêté. En cas de MRMO > 0,01%, le traitement IVE

est poursuivi pendant 18 mois supplémentaires jusqu'à M27. Le critère principal est le pourcentage de patients avec une MRMO < 0,01% (MRi) à M27 dans les 2 bras.

Suivi de 9 mois insuffisant

Sur les 109 patients évaluable à M9, 71% des patients du bras FCR versus 42% du bras IVE ont obtenu une MRi. Une différence en faveur du FCR est également retrouvée si on se focalise sur l'ampleur de la réponse. Les taux de réponses complètes et partielles sont respectivement de 50% et 48% sous FCR versus 64% et 32% sous IVE. La toxicité dans les 2 bras reste importante avec 55 événements indésirables graves dont 24 dans le bras IVE et 31 dans le bras FCR. On note plus de toxicités hématologiques et infectieuses sous FCR. Il faudra attendre l'évaluation finale à M27 pour décider quelle est la meilleure stratégie thérapeutique.

Référence: 1. Michallet AS, et al. SFH 2022



Pierre Fabre
Oncology

Fighting cancer is a **joint effort**

Discover how we can support
you and your patients
through innovative partnerships.

 TAVIE Skin™



 ZEST
by NUTRINOMICS

 BioLizard

Esculaap  Media

We're in this **together**



melanoma



breast



colorectal



hematology

Traitements de la sclérose en plaques, immunité et vaccination

L'impact des traitements de la sclérose en plaques sur la fonction immunitaire a fait couler beaucoup d'encre au cours de l'année écoulée. Faut-il redouter une altération de l'immunité chez les patients traités ? Cet article répond à des questions concrètes, à la lueur de données factuelles et clairement rassurantes.

Face au SARS-CoV-2¹ ou à d'autres agents infectieux, le développement d'une immunité naturelle dépend à la fois de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire. Dans le cas d'une infection à coronavirus, le virus utilise sa protéine de surface spike pour se verrouiller sur les récepteurs ACE2 à la surface des cellules humaines. Une fois à l'intérieur des cellules, ces dernières traduisent l'ARN du virus pour produire d'autres virus, qui sont ensuite libérés par les cellules.

Interviennent ensuite les **cellules présentatrices d'antigène** ou CPA (en anglais, *antigen-presenting cell* ou APC), qui englobent le virus et en présentent des portions afin d'activer les cellules T helper.

Les **cellules T helper** activent ensuite d'autres réponses immunitaires :

- les **cellules B** fabriquent des anticorps qui empêchent le virus d'infecter les cellules et le marquent afin qu'il soit détruit ;
- les **cellules T cytotoxiques** identifient et détruisent les cellules infectées par le virus.

Enfin, des **cellules mémoires** B et T sont produites, qui assureront l'immunité à long terme contre le virus.

Les traitements de la sclérose en plaques influencent-ils l'immunité ?

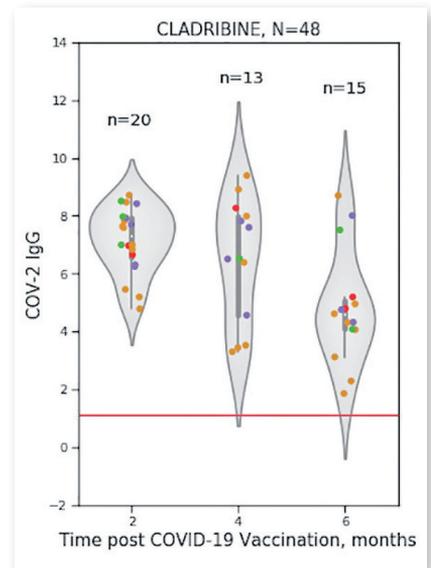
On sait que certains médicaments de la sclérose en plaques ont un impact sur l'immunité. Ainsi, dans le cas de la cladribine, une lymphopénie transitoire a été décrite, impactant les cel-

lules B comme les cellules T². Ceci a amené à redouter une influence sur la réponse humorale, d'autant que l'on sait que le taux d'anticorps neutralisants est hautement prédictif de la protection immunitaire conférée par une infection SARS-CoV-2 symptomatique.³

La cladribine altère-t-elle la réponse humorale ?

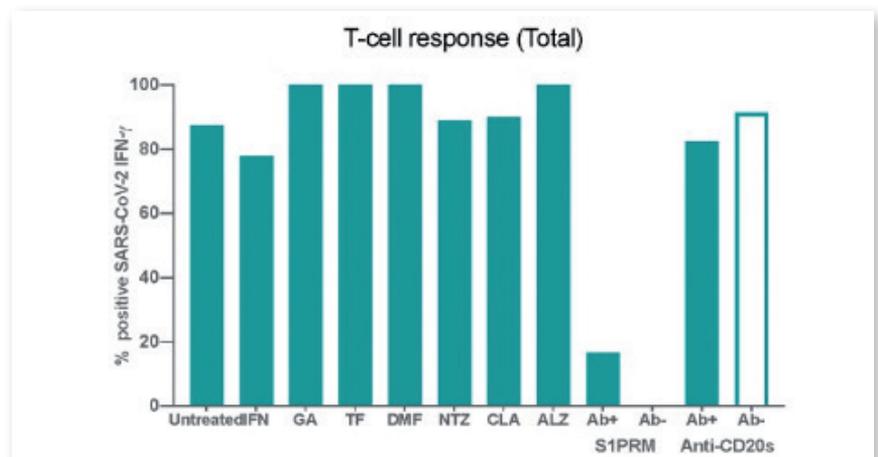
Différentes études ont montré que le traitement par cladribine est parfaitement compatible avec une vaccination, indépendamment de la numération lymphocytaire :

- dans la **vaccination contre la grippe**, les essais MAGNIFY⁵, et CLOCK-MS⁶, ont montré une réponse positive à la vaccination, indépendamment du délai et de la numération lymphocytaire ;
- dans la **vaccination contre la COVID**, l'étude de Achiron et al.⁷ a montré une réponse positive indépendamment de la numération lymphocytaire.



La séroprotection des patients traités par cladribine est maintenue pendant au moins 6 mois (similaire aux patients non traités et aux témoins en bonne santé).
D'après Achiron A. et al. J Neurol 2021; 361:577746.

Nous disposons ainsi de nombreuses publications^{6,8}, confirmant la **réponse humorale** après vaccination contre la COVID de patients traités par cladribine, indépendamment de la numération lymphocytaire, et ce pour des délais aussi courts que 3 mois après la dernière dose de cladribine, et avec une séroprotection préservée pendant 6 mois et plus chez les patients



D'après Zabalza A. et al.ECTRIMS 2021, poster 945.

traités par cladribine. Le niveau de séroprotection après cladribine est donc un niveau comparable au niveau de séroprotection observé chez des patients atteints de sclérose en plaques non traités ou des témoins en bonne santé (voir figure).

Les traitements de la sclérose en plaques modifient-ils l'immunité cellulaire?

Pour la cladribine, les données sont tout aussi rassurantes en ce qui concerne la **réponse cellulaire**. Ainsi, Zabalza et al.¹ ont présenté à l'ECTRIMS 2021 une étude portant sur 457 patients, visant à déterminer les réponses humorales et cellulaires après vaccination COVID chez des patients atteints de sclérose en plaques et d'autres affections auto-immunes traités par différents traitements modifiant l'évolution de la maladie (DMT, *disease modifying treatments*).

Les résultats ont confirmé la réponse humorale pour tous les types de DMTs, avec cependant des taux de séroconversion nettement moindres pour les S1PRM et les anti-CD20 (50% environ) que pour les autres DMT (96%), dont la cladribine. Cette différence selon les traitements se retrouvait plus nettement encore pour la réponse cellulaire, objectivée chez 84,9% des sujets, mais chez 11% seulement des patients sous S1PRM.

A retenir

La vaccination contre la COVID induit une réponse humorale durable (au moins 6 mois), y compris chez les patients traités pour sclérose en plaques. Contrairement à d'autres traitements, la cladribine préserve à la fois la réponse humorale et la réponse cellulaire, et assure aux patients une réponse immunitaire complète.

Cladribine et pronostic de la COVID-19

Le traitement de la SEP peut-il avoir un impact négatif sur l'évolution des patients atteints de COVID-19? Telle est aussi la question que l'on peut se poser. La réponse a été apportée par un autre poster présenté à l'ECTRIMS 2021.

Le profil de sécurité de la cladribine comprimés (dose cumulée de 3,5 mg/kg sur 2 ans) a été bien établi à l'issue du programme de développement clinique dans la sclérose en plaques récurrente est bien caractérisé, et d'autres données de sécurité en vie réelle se sont accumulées depuis l'approbation dans plus de 80 pays dans le monde.

Giovannoni G. et al.^{9,10} ont analysé, la *Merck Global Patient Safety Database*, qui comprend les données de sécurité recueillies depuis la mise sur le marché de la cladribine comprimés en sclérose en plaques, afin d'évaluer son profil de sécurité chez des patients atteints de SEP récurrente, en particulier en relation avec la COVID-19.

Les résultats ont montré que la grande majorité des cas de COVID observés chez des patients traités avec la cladribine n'étaient pas des cas sévères. Ainsi, sur la population évaluée de 503 patients, 259 (51,5%) étaient guéris/en voie de guérison au moment de la déclaration.

Parmi les 68 cas graves, 47 (69,1%) étaient guéris/en voie de guérison au moment de la déclaration.

- Un patient (suspecté d'être COVID-19) a nécessité une ventilation mécanique.
- Aucun décès n'a été rapporté chez des cas COVID-19 confirmés. Les trois patients décédés (0,6% de l'ensemble des patients) concernent des suspicions de COVID-19):
- Un patient décédé des suites d'une pneumonie et d'une insuffisance rénale.
- Un patient décédé sans autre détail disponible.

- Un patient décédé après un accident vasculaire cérébral compliqué d'une pneumonie.

Le délai médian (intervalle) d'apparition de la COVID-19 depuis le traitement le plus récent était de 169 (0-684) jours pour l'ensemble des patients (n=314), et de 184 (4-643) jours pour les cas sévères (n=52).

Conclusion des auteurs

Les auteurs ont conclu que:

- face à la COVID-19, les patients traités par cladribine comprimés ne présentent généralement pas un risque accru de maladie grave et/ou d'issue sévère, comparativement à la population générale et à d'autres patients SEP contractant la COVID-19;
- le profil de sécurité post-enregistrement de la cladribine comprimés concorde avec les données de sécurité publiées issues du programme de développement clinique.¹¹

*Dr R. Dehesbaye
pour Semper Luxembourg
Article réalisé avec le soutien des
laboratoires Merck*

Références:

1. Zabalza_P945_ECTRIMS 2021 (v1.0)
2. Comi G et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;29: 168-174 (v1.0)
3. Baker D et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:176-86. (v1.0)
4. M. Bergwerker et al. *2021_Covid-19 Breakthrough Infections* (v1.0)
5. Roy S and Boschert U. *ACTRIMS 2021. P059*
6. *ACTRIMS 2021_Wu_Evaluating the Impact of Cladribine Tablets on the Development of Antibody Titers* (v1.0)
7. Achiron A, et al. *J Neurol* 2021;361:577746
8. Warrington All Ast Clin Imm 2011 (v1.0)
9. Giovannoni et al. *2021_ECTRIMS_P975 _CLASSIC-MS_Late Breaking* (v1.0)
10. Giovannoni 2021 AAN CLASSIC MS (v1.0)
11. *COVID-19 in patients with multiple sclerosis treated with cladribine tablets: An update* (15Jan2021) (v1.0)



Un décès vraiment inopiné?

Le 25/1/2022, un patient âgé de 89 ans est adressé aux Urgences par son médecin traitant pour altération de l'état général avec diarrhée depuis 2 jours, syndrome inflammatoire et insuffisance rénale aigüe. Le patient a été opéré 4 jours plus tôt d'une prothèse d'épaule et a quitté le Service de Chirurgie orthopédique 48h avant son retour à l'hôpital.

Dr A.M. Bilas

Son traitement est fait d'atorvastatine 10 mg, allopurinol 300 mg, amiodarone 200 mg, dabigatran 2x 110 mg, nebivolol 5 mg + hydrochlorothiazide 25 mg, pantoprazole 40 mg et diclofenac 75 mg 2x/j depuis 5 jours.

Parmi ses antécédents, on relève une HTA avec HVG (échographie de 2014 satisfaisante, bonne FEVG), une dyslipidémie, une goutte, un adénocarcinome prostatique Gleason 6 en 2017 (bilan d'extension négatif, choix d'une abstention thérapeutique), des lithiases rénales, une IRC de stade III, un zona au bras droit (10/2021), deux prothèses totales de genou.

Le patient a reçu 3 doses de vaccin anti-Covid, la dernière le 22/10/21. Notion d'allergie au piroxicam.

L'examen clinique aux Urgences montre une PA à 100/60 mmHg, FC régulière à 79 bpm, SaO₂ 98% à l'air, T° 36,7°. Le patient est eupnéique à la parole. Hématome au niveau de l'épaule opérée. L'auscultation révèle de légers râles crépitants aux deux bases pulmonaires. Il n'y a pas d'œdème aux membres inférieurs. Les tons cardiaques sont purs. L'abdomen est souple mais sensible au niveau de la fosse iliaque gauche. Le patient est bien orienté, non confus, et ne présente aucun déficit neurologique focalisé.

La biologie montre une hémoglobine à 9,8 g/dl, anémie normocytaire et une discrète hyperleucocytose (10700/mm³) neutrophilique (83,2%) avec lymphopénie absolue à 510/mm³. La CRP est à 300 mg/l, l'urée à 192 mg/dl, la créatinine à 5,17 mg/dl (MDRD2 11 ml/min/1,73m²), sans trouble ionique associé hormis une hypocalcémie totale et une hyperphosphatémie. Les protéines sont à 57 g/l, l'albumine à 31,9 g/l et la préalbumine à 0,08 g/l. Les CPK totales sont à 764 U/l, le rapport CKMB/CK totales est normal de même que la troponine I. Il existe un léger syndrome cytolytique (TGO 45 U/l, LDH 327). Le dosage des d-dimères est à 2580 µg/l.

Une **PCR Sars-Cov 2** est prélevée et rentre négative.

Le patient est sondé pour suivi de diurèse, ce qui révèle une rétention urinaire aigüe. La **bactériologie urinaire** rentrera stérile.

A l'**ECG**, le rythme est sinusal et régulier, il existe un bloc de branche gauche complet et un espace QT (corrigé pour la FC) à 584 ms.

Un **scanner thoraco-abdomino-pelvien** (à blanc) est alors réalisé, décrivant une cardiomégalie avec surcharge hilare vasculaire bilatérale et une condensation parenchymateuse au niveau de la pyramide basale

droite. Il existe une néphrolithiase droite, non obstructive, un hydrops vésiculaire, une diverticulose sigmoïdienne non compliquée et une hypertrophie prostatique.

Les conclusions de l'urgentiste sont une bronchopneumonie infectieuse et une insuffisance rénale aigüe d'origine mixte, pré-rénale, favorisée par la diarrhée, et post-rénale sur globe vésical. Le patient est perfusé, une antibiothérapie par moxifloxacine 400 mg IV est débutée et l'AINS arrêté.

A l'admission en salle de gériatrie, en fin de journée, l'antibiothérapie est modifiée en faveur du tazobactam 2x/j devant le QT long; l'allopurinol, le dabigatran et l'atorvastatine sont suspendus. L'examen clinique est rassurant: apyrexie, saturation à l'air 97%, la sensibilité abdominale n'est pas retrouvée, hypoventilation basale gauche et râles crépitants à la base droite. Très bon sensorium neuropsychologique pour l'âge.

Lors du tour de salle nocturne, l'infirmière trouve le patient décédé dans son lit.

Nous émettons l'hypothèse que le décès est dû à un trouble rythmique cardiaque malin sur allongement important de l'intervalle QT aggravé par l'administration d'un antibiotique inapproprié dans ce contexte.

Le syndrome du QT long

Le syndrome du QT long (SQTL) est caractérisé par un intervalle QT anormalement long sur l'ECG et est associé à une augmentation du risque de torsade de pointe, de syncope et de mort subite. Il peut être congénital ou acquis.

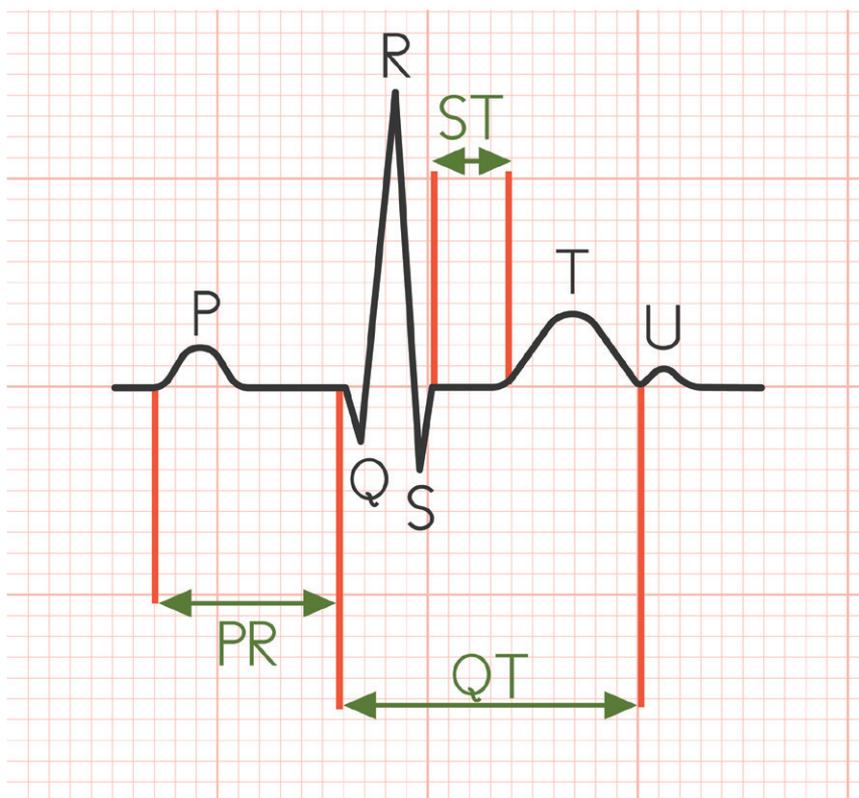
Le QT long traduit une dysfonction des canaux ioniques ou des protéines impliquées dans la repolarisation des myocytes cardiaques. Le ralentissement de la repolarisation entraîne des dépolarisations précoces et des extrasystoles. Le processus n'étant pas homogène, les extrasystoles peuvent conduire à une torsade de pointe qui risque de dégénérer en fibrillation ventriculaire.

Détermination de l'intervalle QT

L'intervalle QT se mesure du début du complexe QRS (début de la dépolarisation ventriculaire) à la fin de l'onde T (fin de la repolarisation ventriculaire), de préférence dans les dérivations D2 ou V5.

La durée du QT est influencée par la durée des cycles cardiaques précédents. La mesure doit dès lors être ajustée à la fréquence, donnant le QT corrigé (QTc) c'est-à-dire ramené à une fréquence de 60 bpm. Pour ce faire, on utilise généralement la formule de Bazett ($QTc = QT/RR^{-2}$).

Les valeurs considérées anormalement longues varient quelque peu selon les



publications, généralement > 440-450 ms chez l'homme et > 450-460 ms chez la femme mais tous s'accordent à dire que le risque de torsade de pointe est significatif si le QTc est ≥ 500 ms.

Cette formule tend toutefois à surestimer le QTc lors de fréquences élevées et à le sous-estimer lors de fréquences faibles. La correction est peu précise lorsqu'il existe une variabilité importante de RR ou des troubles de conduction ventriculaire avec élargissement du QRS. Il existe d'autres formules d'ajustement, par ex. la formule de Frideicia ($QTc = QT/RR - 3$) utilisée chez les athlètes bradycardes au repos, avec un seuil de 460 ms pour les hommes et 470 ms pour les femmes. De nombreux calculateurs sont disponibles en ligne.

La détermination du QT peut être sensibilisée par la mesure à la 4^e minute de récupération après un effort ou lors du passage brutal de la position couchée à la position debout; dans ce cas, l'accélération cardiaque est du même ordre que chez les témoins mais, alors que le QT non corrigé raccourcit significativement chez les personnes saines, il tend à s'allonger chez les patients atteints du syndrome.

Etiologie

Le **SQTL congénital** est d'origine génétique, à transmission généralement autosomique dominante. Des mutations sur au moins 17 gènes ont été identifiées mais la majorité des SQTL congénitaux concernent 3 gènes: KCNQ1, KCNH2 et SCN5A définissant respectivement les canalopathies SQTL1, SQTL2 et SQTL3.

La 1^{ère} cause du **SQTL acquis** sont les médicaments qui augmentent l'intervalle QT.

D'autres facteurs prolongent le QT et augmentent le risque de torsade de

«Le QT long traduit une dysfonction des canaux ioniques ou des protéines impliquées dans la repolarisation des myocytes cardiaques.»

pointe. Ils sont repris dans le tableau 1 (liste non exhaustive).

QT long et médicaments

De très nombreux médicaments allongent l'intervalle QT notamment les antiarythmiques de classe IA, IC et III, des antihistaminiques H1, de nombreux psychotropes (antipsychotiques, antidépresseurs,...), certains antibiotiques (quinolones, macrolides,...), des antiviraux et antitumoraux... Une liste exhaustive et mise à jour régulièrement peut être consultée sur www.crediblemeds.org.

Une étude a démontré qu'en milieu hospitalier, la prescription de médicaments prolongeant l'intervalle QT était associée à un doublement du risque d'arrêt cardiaque ⁽¹⁾.

Une autre étude réalisée dans un Service de Médecine interne a indiqué que la moitié des patients présentant un QTc long à l'admission avaient reçu un traitement prolongeant le QT durant leur hospitalisation ⁽²⁾.

L'allongement de l'intervalle QT n'est cependant pas toujours proportionnel au risque de torsade de pointe: l'amiodarone, notamment, prolonge le QTc mais n'est que rarement associée aux torsades de pointe.

Le risque de complication dépendant généralement de la concentration plasmatique du médicament, il faut rappeler les conséquences de l'inhibition du CYP3A4, l'enzyme qui intervient dans le métabolisme de plusieurs médicaments allongeant le QT.

On portera donc une attention particulière au QT lors de la prise de médicaments bradycardisants, lors de l'association de plusieurs médicaments allongeant le QT, d'un médicament allongeant le QT avec un médicament qui inhibe son métabolisme, ou d'un médicament allongeant QT avec un diurétique augmentant la perte de potassium.

Tableau 1: causes non médicamenteuses de prolongation du QTc et d'augmentation du risque de torsade de pointe

Troubles électrolytiques:

- Hypokaliémie ($\leq 3,5$ mmol/l)
- Hypomagnésémie ($\leq 1,7$ mg/dl)
- Hypocalcémie ($\leq 8,5$ mg/dl)

Maladies cardiovasculaires

- Bradycardie, bloc AV, pause
- Cardiopathie de Takotsubo (liée au stress)
- Cardiopathie ischémique, infarctus myocardique aigu
- Sténose aortique

SN autonome

- Phéochromocytome
- Emotion (excitation)
- Immersion en eau froide

Endocrinopathie

- Hypothyroïdie
- Panhypopituitarisme
- Aldostéronisme primaire

Age > 65 ans

Hypothermie

Hépatopathie (dont l'hépatopathie alcoolique) (*)

Majoration de la CRP
Surcharge en fer, ferritine (**)

Régime protéiné liquide
Carence en vitamine D

Hémodialyse (**)

Transfusion sanguine

AVC aigu

(*) Par insuffisance hépatique ou interaction médicamenteuse modifiant le métabolisme d'un médicament.

(**) Association avec \nearrow QT mais association faible avec torsade de pointe.

Epidémiologie

La prévalence du SQTL acquis est difficile à définir. Dans un Service d'Urgence hospitalier, une étude rétrospective ⁽³⁾ a montré que l'on pouvait compter jusqu'à 35% des patients avec un QTc > 450 ms et 8% \geq 500 ms. Chez les sujets jeunes décédés de mort subite pour lesquels une autopsie avec analyse génétique a eu lieu, le SQTL serait impliqué dans 5% des cas.

La prévalence des patients porteurs d'un SQTL congénital sur mutation génétique est estimée, selon les études à 0,4 à 3/1000 naissances. Environ 80-85% concernent les 3 gènes majeurs, les autres formes représentant collectivement 6 à 10% des cas génotypés.

Clinique

On estime que 60% des individus atteints de SQTL congénital seront symptomatiques.

Le risque de complication rythmique augmente de façon exponentielle avec l'allongement du QT. Toutefois, jusqu'à 25-30% des patients asymptomatiques ayant un SQTL confirmé par une mutation génétique peuvent avoir un QTc normal sur l'EKG.

Cliniquement, le SQTL peut se manifester par des malaises, des pseudo-vertiges, des syncopes (convulsivantes ou non) ou la mort subite. La résolution spontanée des torsades de pointe est en effet fréquente mais elle peut aussi dégénérer en fibrillation ventriculaire suivie d'arrêt cardiaque.

Les SQTL congénitaux regroupent un ensemble de syndromes:

- Le **syndrome de Romano-Ward** (SQTL 1 à 6 et 9 à 15).
 - Dans le SQTL1, ce sont surtout les garçons prépubères qui manifestent les symptômes, typiquement après un effort physique ou un stress émotionnel.
 - Dans le SQTL2, les symptômes se manifestent essentiellement chez les filles après la puberté ou en post-partum (jusqu'à 9 mois après l'accouchement); l'événement peut aussi faire suite à un stress auditif (sonnette, réveil, sonnerie du téléphone...) ou émotionnel voire intervenir lors d'un éveil brutal.
 - Le SQTL3 concerne essentiellement les garçons après la puberté. Les symptômes peuvent survenir au repos ou durant le sommeil, en présence d'une bradycardie relative.

- Le **syndrome de Jervell et Lange-Nielsen** (SQTL 16 et 17) dont la prévalence est de 1/50.000 à 1/1 million. Il se manifeste par une surdité congénitale profonde bilatérale. C'est la forme la plus sévère de SQTL familial et la seule à transmission autosomale récessive. Ses manifestations sont très précoces. Les accidents cardiaques sont dans 90% des cas déclenchés par une émotion forte ou brusque, une compétition sportive ou une immersion dans l'eau froide.
- Le **syndrome d'Andersen-Tawil** (SQTL 7), très rare, de l'ordre de 1/1 million, associe le QT long à une paralysie périodique hypokaliémique, des ESV polymorphes et des anomalies morphologiques (petite taille, scoliose, oreilles implantées bas, racine du nez large, micrognathie, clinodactylie, barachydactylie et syndactylie)
- Le **syndrome de Timothy** (SQTL 8), encore plus exceptionnel est une maladie multisystémique avec QT long, atteintes du cœur, des mains, du visage, troubles de développement du système nerveux, syndactylie, aplatissement de la racine du nez, oreilles bas implantées, lèvre supérieure fine, petite mâchoire supérieure et signes d'autisme. On peut aussi trouver des hypoglycémies, une épilepsie et des troubles immunitaires.

Prise en charge

En présence d'un QTc long sur l'ECG, la 1^{ère} étape consiste à rechercher et supprimer les facteurs favorisant réversibles, essentiellement les médicaments qui allongent le QT et les troubles ioniques, qui font le lit du SQTL acquis.

En l'absence de tels facteurs, un SQTL congénital sera évoqué. Les ECG seront répétés. Le score de Schwartz modifié (tableau 2) permet d'évaluer le risque d'un SQTL congénital.

Tableau 2: score de Schwartz modifié

Critères ECG:	
QTc \geq 480 ms	3
460-479 ms	2
450-459 ms (homme)	1
QTc à la 4 ^e minute de récupération après un test d'effort \geq 480 ms	1
Torsade de pointe	2
Morphologie variable de l'onde T	1
Onde T biphasique dans 3 dérivations	1
Faible fréquence cardiaque pour l'âge	0,5
Histoire clinique	
A. Syncope en relation avec un stress	2
Syncope sans stress	1
B. Surdité congénitale	0,5
Antécédents familiaux	
A. Membre de la famille avec SQTL	1
B. Mort subite inexpliquée d'un membre de la famille proche avant l'âge de 30 ans	0,5

Score \leq 1: risque faible, entre 1,5 et 3: risque modéré, \geq 3,5: risque élevé

Le seuil à partir duquel un **monitoring** continu de la FC est nécessaire n'est pas défini: il dépendra surtout du niveau du QTc, de la clinique, de l'étiologie et de sa réversibilité.

En cas de **bradycardie**, favorisant les torsades de pointe, un PCMK externe provisoire ou l'administration d'un tachycardisant (isoprénaline par ex) peut se révéler nécessaire.



Januvia[®]
(sitagliptine, MSD)



Janumet[®]
(sitagliptine/metformine, MSD)

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

En **présence de torsade de pointe**, on administre du magnésium IV (quelle que soit la magnésémie). En cas d'échec ou de fibrillation ventriculaire, une défibrillation est nécessaire.

Le diagnostic de SQT congénital ayant de lourdes implications, tant personnelles que familiales, il sera confirmé dans un centre spécialisé et donnera lieu à une **étude génétique** (recherche de mutation sur les 3 gènes majeurs, que l'on trouvera dans environ 70% des cas) suivie, si elle se révèle positive, d'un **dépistage familial** (parents, enfants, fratrie). La réponse peut prendre plusieurs mois. L'absence de mutation sur l'un des 3 gènes majeurs n'exclut pas le diagnostic mais ne permet pas le dépistage familial.

Les traitements ont considérablement amélioré le pronostic des SQT congénitaux.

Le traitement de référence sont les β -bloquants, à l'exclusion du sotalol qui augmente l'intervalle QT. Ils seront prescrits à tous les patients symptomatiques et considérés en prévention pour tous les patients avec un diagnostic génétique quelle que soit la valeur du QTc. Ils sont très efficaces pour les SQT1 et la majorité des SQT2, y compris chez les enfants, avec une diminution de l'ordre de 80% des complications. L'objectif est d'atteindre une fréquence cardiaque bloquée à 70% de la fréquence maximale théorique.

Malheureusement, environ 10% des SQT1, 23% des SQT2 et 32% des SQT3 font encore des accidents cardiaques sous traitement. En cas d'échec, on évitera l'arrêt brutal du β -bloquant (ce qui pourrait augmenter le risque d'événement rythmique)

et on envisagera d'autres options, sur avis d'un centre spécialisé:

- Changement de médicament, ajout d'un autre médicament (surtout SQT3).
- Stimulateur cardiaque associé au β -bloquant en cas de bradycardie ou pauses.
- Plus rarement, défibrillateur automatique implantable (DAI), efficace chez la moitié des patients mais au prix de complications fréquentes, essentiellement les chocs inappropriés qui peuvent eux-mêmes précipiter une complication rythmique et donc un cercle vicieux.
- Sympathectomie (dénervation cervico-thoracique sympathique gauche), chez les patients présentant des complications rythmiques avec le DAI par exemple.
- Exceptionnellement greffe cardiaque.

Diverses **adaptations du mode de vie** doivent par ailleurs être mises en place:

- Toute auto-médication est à proscrire et toute prescription médicamenteuse nécessite une vérification systématique de l'absence de risque d'allongement du QT.
- Les sonneries du téléphone, du réveil, de la sonnette seront choisies pour éviter tout stress sonore, surtout dans la forme SQT2.
- La pratique d'un sport de loisir doit être discutée; le sport de compétition est généralement contre-indiqué de même que la natation ou tout sport aquatique (surtout dans le SQT1).
- En cas de pathologie à risque de provoquer des troubles ioniques (vomissements, diarrhée,...), une surveillance de l'ionogramme est indispensable. La prévention des désordres métabolique est toujours nécessaire.

Le **suivi cardiologique** sera annuel (semestriel pour les enfants) afin de contrôler l'ECG, vérifier l'efficacité du β -bloquants, l'absence d'arythmie à l'effort...

Un **suivi psychologique** est recommandé au moment de l'annonce du diagnostic de SQT congénital: le caractère héréditaire et potentiellement létal de la maladie peut provoquer des déséquilibres pour le patient et son entourage.

Conclusion

Les facteurs de risque de prolongation acquise de l'intervalle QT sont très fréquents en pratique clinique, essentiellement les médicaments et les troubles ioniques. Toute prescription de médicament susceptible de prolonger le QT doit être prudente et tenir compte des co-médications et autres facteurs de risque potentiels.

En l'absence de tels facteurs, un QTc long doit faire évoquer un SQT congénital, surtout chez le patient jeune et implique une étude génétique. Poser un tel diagnostic a de nombreuses implications tant pour le patient (maladie potentiellement létale, traitement à vie, changements de comportements) que pour sa famille. ■

Références et sources:

- (1) De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, et al. In-hospital cardiac arrest is associated with use of nonantiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:216-23.
- (2) Pasquier M, Pantet O, Hugli O, et al. Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients. *Intern Med J* 2012;42:933-40.
- (3) Seftchick MW, Adler PH, Hsieh M, et al. The prevalence and factors associated with QTc prolongation among emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2009;54:763-8.

* Zurcher, J., Schlaepfer, J., Waeber, G., Pasquier, M. (2013). 'Le QT long acquis', *Rev Med Suisse* 2013; volume -1. no. 395, 1538 – 1542.

* Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome du QT Long – Mai 2021.

«Une étude a démontré qu'en milieu hospitalier, la prescription de médicaments prolongeant l'intervalle QT était associée à un doublement du risque d'arrêt cardiaque.»

Le nouveau règlement européen sur les médicaments vétérinaires, une des missions de la DPM en lien avec les produits de santé animale



Pour les propriétaires d'animaux, les vétérinaires, les agriculteurs et les éleveurs, les médicaments sont essentiels pour assurer le bien-être des animaux, prévenir la transmission des maladies entre les animaux et les humains et protéger notre approvisionnement alimentaire.

Parmi les médicaments vétérinaires on compte les produits biologiques (qui sont principalement des vaccins), les produits pharmaceutiques en général, dont les médicaments contre les puces et les tiques.

Missions de la DPM

Mis à part les médicaments humains, la Division de la Pharmacie et de Médicaments (DPM) est en charge des médicaments vétérinaires. Les missions relatives aux médicaments vétérinaires comprennent notamment les autorisations de mise sur le marché, la fabrication et importation, la pharmacovigilance, le suivi de l'utilisation des antimicrobiens, mais aussi les avis

quant à l'utilisation éthique des animaux à des fins de recherche en collaboration avec l'Administration des Services Vétérinaires.

Par ailleurs, la DPM participe au projet européen de surveillance de la consommation d'antimicrobiens vétérinaires (ESVAC) qui collecte des informations sur la manière dont les médicaments antimicrobiens sont utilisés chez les animaux dans l'ensemble de l'Union européenne (UE). Ce type d'information est essentiel pour identifier les éventuels facteurs de risque qui pourraient conduire au développement et à la propagation de la résistance aux antimicrobiens chez les animaux et les humains.

La DPM est associée aux travaux du Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) ainsi qu'à ceux du Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMDv).

La DPM assure le lien entre l'EMA et la Commission européenne et les services du Ministère de la santé et pilote la mise en œuvre du nouveau règlement européen sur les médicaments vétérinaires (Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE).

Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP)

Le CVMP joue un rôle essentiel dans l'autorisation des médicaments vétérinaires dans l'Union européenne (UE). Dans la procédure centralisée, le CVMP est chargé:

- de l'évaluation initiale des demandes d'autorisation de mise sur le marché à l'échelle de l'UE;
- des activités postérieures à l'autorisation et de maintenance, y compris l'évaluation de toute modification ou variation d'une autorisation de mise sur le marché existante;
- de la surveillance de la sécurité des médicaments vétérinaires sur le marché et, le cas échéant, recommande à la Commission européenne de procéder à des modifications de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, de sa suspension ou de son retrait du marché.

Le CVMP évalue également les médicaments vétérinaires autorisés au niveau national transmis à l'EMA pour une position harmonisée dans toute l'UE.

Le CVMP recommande des limites de sécurité en vue de l'établissement de limites maximales de résidus (LMR). La LMR est la concentration maximale autorisée de résidus dans un produit alimentaire provenant d'un animal qui a reçu un médicament vétérinaire ou qui a été exposé à un produit biocide destiné à l'élevage.

Le CVMP est chargé de recommander des LMR qui, une fois adoptées par la Commission européenne, deviennent des normes de sécurité alimentaire juridiquement contraignantes.

Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMDv)

Le CMDv a été créé dans la foulée de la législation pharmaceutique révisée (directive 2004/28/CE modifiant la directive 2001/82/CE) pour l'examen de toute question relative à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans deux ou plusieurs États membres conformément à l'accord mutuel procédure de reconnaissance ou la procédure décentralisée.

Notamment en cas de désaccord entre les États membres impliqués dans une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée - concernant le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice en raison d'un «risque potentiel grave pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement» - les points de désaccord sont examinés par le CMDv. Le CMDv s'efforce de parvenir à un accord sur les mesures à prendre dans le délai de 90 jours prévu par la législation.

Nouveau règlement européen sur les médicaments vétérinaires

Le règlement sur les médicaments vétérinaires (règlement (UE) 2019/6), ou règlement VMP (pour *Veterinary Medicinal Products*), a mis à jour les règles d'autorisation et d'utilisation des médicaments vétérinaires dans l'Union européenne (UE) lorsqu'il est devenu applicable le 28 janvier 2022.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) travaille avec la Com-

mission européenne et d'autres partenaires de l'UE, dont la DPM, en vue de la mise en œuvre du règlement.

Le règlement VMP contient des nouvelles mesures pour stimuler l'innovation et accroître la disponibilité et l'accès à des médicaments vétérinaires sûrs et de haute qualité pour les vétérinaires, les éleveurs et les propriétaires d'animaux de compagnie, afin de traiter et de prévenir les maladies animales et soutenir également l'action de l'Union européenne contre la résistance aux antimicrobiens (AMR, pour *Anti-Microbial Resistance*).

Le règlement VMP introduit une série de mesures pour limiter le développement des AMR, tout en garantissant que les traitements nécessaires restent disponibles pour les animaux et les personnes, une véritable approche «*One Health*».

Les nouvelles dispositions prévoient que l'utilisation préventive d'antimicrobiens n'est autorisée que dans des circonstances exceptionnelles et introduisent la possibilité de restreindre ou d'interdire l'utilisation d'antimicrobiens importants chez les animaux, en réservant les plus importants d'entre eux au traitement de certaines affections chez l'homme.

Par ailleurs, le nouveau règlement contient des mesures qui simplifieront les processus réglementaires, en s'efforçant de réduire la charge administrative pour les titulaires actuels d'autorisations de mise sur le marché et les développeurs de médicaments vétérinaires nouveaux et innovants afin d'encourager davantage l'innovation et le développement de médicaments.

Pour la première fois, des informations sur tous les médicaments vétérinaires autorisés dans l'UE et les pays de l'Espace économique européen (EEE) seront disponibles sur un site web central.

«Pour la première fois, des informations sur tous les médicaments vétérinaires autorisés dans l'UE et les pays de l'Espace économique européen seront disponibles sur un site web central.»

Législation européenne sur les médicaments vétérinaires: quoi de neuf?



Une nouvelle législation sur les médicaments vétérinaires a été officiellement adoptée par l'UE*. Elle entrera en vigueur dans moins de trois ans - le 28 janvier 2022 - dans tous les pays de l'UE.

La nouvelle législation renforcera la surveillance vétérinaire et encouragera davantage l'utilisation prudente et responsable des antibiotiques.

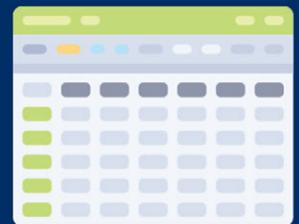
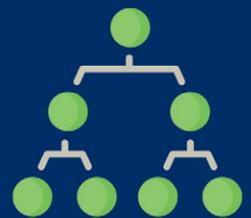
La FVE a activement contribué à l'élaboration du règlement afin de rendre les règles plus transparentes et plus faciles à mettre en oeuvre, et d'aider à lutter contre l'antibiorésistance tout en préservant la santé publique, la santé et le bien-être des animaux.

Qu'est-ce qui va changer dans les établissements de soins vétérinaires?



Federation
of Veterinarians
of Europe

www.fve.org





Une ordonnance vétérinaire ne peut être émise que par un docteur-vétérinaire (des exceptions s'appliquent), uniquement après un examen clinique et sera valable dans toute l'UE. La quantité prescrite doit être limitée à la quantité nécessaire au traitement.

Reg. 2019/6 Art. 105



Pour lutter contre l'antibio-résistance, l'utilisation de certains antibiotiques importants peut être limitée ou interdite chez les animaux. La Commission européenne devra en établir une liste. L'utilisation préventive d'antibiotiques n'est autorisée que dans des circonstances exceptionnelles. Des restrictions s'appliquent également à l'utilisation métaglyactique des antibiotiques.

Reg. 2019/6 art. 36, 107

La « cascade » de la prescription deviendra plus flexible, et importer des médicaments vétérinaires d'un autre pays de l'UE deviendra plus facile. Les médicaments de pays tiers peuvent également être utilisés dans certaines conditions. Des restrictions peuvent s'appliquer aux antibiotiques.

Reg. 2019/6 art. 112-115



Des systèmes de surveillance à la ferme de l'utilisation des antibiotiques et la surveillance nationale de l'utilisation des antibiotiques deviennent obligatoires. Il sera interdit de faire la publicité de médicaments sur ordonnance vétérinaire dans la presse grand public. Toutefois les États membres peuvent autoriser la publicité pour les vaccins dans la presse agricole.

Reg. 2019/6 art. 57,120

Une base de données centrale de l'UE contenant tous les médicaments vétérinaires autorisés sera créée et sera facilement accessible à tous les vétérinaires. Les données de pharmacovigilance, qui enregistrent les événements indésirables, deviendront accessibles à tous les vétérinaires et les déclarations plus faciles.

Reg. 2019/6 art. 55, 56, 74.



Les aliments médicamenteux nécessitent une ordonnance vétérinaire, ne peuvent être prescrits que pour deux semaines et ne peuvent contenir plus d'une substance antimicrobienne. L'utilisation préventive d'antibiotiques n'est pas autorisée, et l'utilisation métaglyactique uniquement sous certaines conditions.

Reg. 2019/6 art. 105, 109. Rég. 2019/4 art. 16

Les ventes en ligne ne sont autorisées que pour les médicaments ne nécessitant pas une ordonnance vétérinaire. Chaque État membre peut annuler cette décision, mais uniquement sur son territoire. Les pharmacies légales en ligne doivent être surveillées et certifiées avec un logo européen commun.

Reg. 2019/6 art. 104



Les animaux et produits d'origine animale importés de pays tiers doivent se conformer à l'interdiction des antimicrobiens destinés à favoriser la croissance et à l'interdiction des antibiotiques réservés à l'usage humain.

Reg. 2019/6 art. 118

*Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&qid=1574976355234&from=FR>

Règlement (UE) 2019/4 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 concernant la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation d'aliments médicamenteux pour animaux, modifiant le règlement (CE) no 183/2005 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 90/167/CEE du Conseil <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0004&from=FR>

Autre nouveauté majeure, les ordonnances vétérinaires seront désormais valables dans toute l'UE. En outre, un logo commun a été créé pour faciliter l'identification des détaillants en ligne, qui sont autorisés à vendre des médicaments vétérinaires soumis à prescription.

Les détaillants en ligne devront afficher le logo commun sur leur site web et le lier au site web de l'autorité nationale de l'UE/EEE concernée. Ces autorités répertorieront tous les détaillants de médicaments en ligne enregistrés dans leur pays sur leurs sites Web.

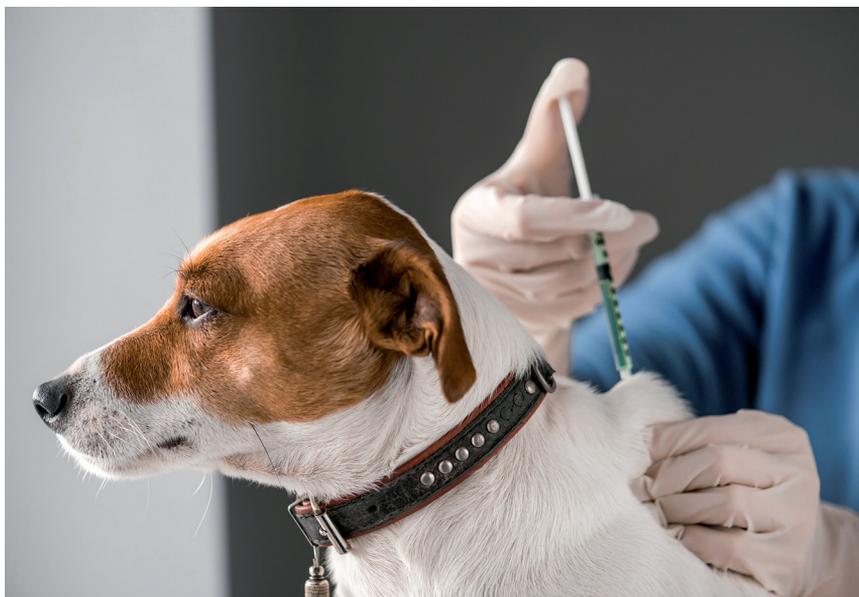
Dans la perspective de l'entrée en application du règlement, l'EMA a révisé ses procédures et ses documents d'orientation réglementaires et scientifiques.

L'Agence a également dirigé, en collaboration avec les États membres et les parties prenantes, le développement et la mise en œuvre des systèmes informatiques requis par le règlement, à savoir:

- La base de données des produits de l'Union.
- La base de données de pharmacovigilance de l'Union.
- La base de données sur la fabrication et la distribution en gros.

La [base de données des produits de l'Union](#) rassemble des informations sur tous les médicaments vétérinaires autorisés dans les pays de l'UE/EEE et permettra certaines procédures post-autorisation. Le système a été mis en place et sera maintenu par l'EMA en collaboration avec les États membres et la Commission européenne.

Alors que l'EMA et le réseau de réglementation finalisent le téléchar-



gement des données sur les produits, des activités visant à améliorer la qualité des données ont également été lancées.

Le [site web d'information sur les médicaments vétérinaires](#)¹ fournira un accès public aux données contenues dans la base de données des produits de l'Union. Il s'agit du premier site Web qui fournit des détails sur tous les médicaments vétérinaires autorisés dans l'UE et l'EEE.

Le site web permettra aux professionnels de la santé vétérinaire et à tous les utilisateurs intéressés de savoir dans quels États membres de l'UE et pays de l'EEE un médicament vétérinaire spécifique est disponible, ou de trouver des informations qui pourraient aider à identifier des alternatives thérapeutiques potentielles.

Dans le même temps, en fournissant une source unique d'informations actualisées sur la disponibilité des médicaments vétérinaires dans l'UE, il contribuera à un meilleur fonction-

nement du marché unique.

Une série de fiches d'information² présente comment différents groupes d'intervenants (vétérinaires, propriétaires d'animaux de compagnie, agriculteurs) bénéficieront du nouveau site Web d'information sur les médicaments vétérinaires.

La [base de données de pharmacovigilance de l'Union](#) est lancée en tant que système EudraVigilance Veterinary (EVVet3) amélioré et mis à jour pour l'échange et le traitement des rapports sur les effets indésirables suspects liés aux médicaments vétérinaires autorisés dans l'EEE.

EVVet3 est complété par un outil d'analyse amélioré et une nouvelle fonctionnalité pour soutenir les activités de surveillance de la pharmacovigilance.

Intégrant tous ces éléments, la base de données de pharmacovigilance de l'Union est l'outil clé pour le contrôle continu de la sécurité des médicaments vétérinaires après leur autorisation.

La [base de données sur la fabrication et la distribution en gros](#) comprend des informations sur l'octroi, la sus-

«Autre nouveauté majeure, les ordonnances vétérinaires seront désormais valables dans toute l'UE.»

pension ou la révocation par les autorités compétentes de toute autorisation de fabrication, autorisation de distribution en gros, certificats de bonnes pratiques de fabrication et enregistrement des fabricants, importateurs et distributeurs de substances actives pour les domaines vétérinaire et humain. Le système lancé aujourd'hui est une version améliorée et mise à jour d'EudraGMDP, la base de données de l'UE des autorisations de fabrication et des certificats de bonnes pratiques de fabrication, avec des changements affectant à la fois les domaines vétérinaire et humain.

D'autres changements sont introduits par le nouveau règlement, tels que des modifications du résumé des caractéristiques du produit et de l'étiquetage.

Ces modifications du RCP³ s'appliquent aux nouveaux médicaments

vétérinaires à partir du 28 janvier 2022 et tous les médicaments existants devront être conformes d'ici le 28 janvier 2027.

En ce qui concerne l'étiquetage, le texte de l'étiquette extérieure sera réduit au minimum de détails uniquement, pour faciliter la fabrication de lots multilingues.

La méthode de vente et d'approvisionnement et le numéro d'autorisation de mise sur le marché seront retirés de l'étiquetage et apparaîtront sur la notice. La classification des produits

en catégories légales pour les produits sans ordonnance peut continuer à être définie par les États membres ainsi que le fait de n'avoir que des notices électroniques.

La Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) dispose désormais d'un espace dédié sur le site internet de la Direction de la santé, sur lequel vous trouverez une nouvelle section dédiée aux médicaments vétérinaires (<https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/domaines/pharmacies-et-medicaments/medicaments-veterinaires.html>). ■

Références:

1. Informations accessibles dans les langues officielles de l'UE ainsi qu'en islandais et en norvégien.: p.ex. français (<https://www.medicinesinfo.eu/fr/>); allemand (<https://www.medicinesinfo.eu/de/>)
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/information-all-eu-veterinary-medicines-one-place-infocards_en.pdf
3. P.ex. Section 3.11 du RCP, Restrictions particulières d'utilisation et Conditions particulières d'utilisation; Sections 5.5 et 10 Élimination et déchets; Section 11 Classification des VMPs (nouvelle section sur la classification de haut niveau du VMP, c'est-à-dire sur ordonnance ou sans ordonnance).

One Health

One Health, ou «*une seule santé*». Ce concept, initié au début des années 2000, fait suite à la recrudescence et à l'émergence de maladies infectieuses, en raison notamment de la mondialisation des échanges.

Il repose sur le principe selon lequel la santé des animaux et la santé des écosystèmes déterminent également la santé humaine. La santé des animaux, la santé des humains et la santé des écosystèmes sont donc interconnectées et interdépendantes.

C'est le cas par exemple lorsque l'on soigne des animaux d'élevage avec des antibiotiques. Cela entraîne des résistances transmissibles aux bactéries présentes dans notre microbiote, celui des animaux ou dans l'environnement. C'est le cas également de l'utilisation d'insecticides qui en contaminant les sols, les eaux souterraines, les rivières, mais aussi les animaux élevés en plein air, finissent par exposer les humains à des molécules néfastes pour leur santé.

La pandémie de COVID-19 – crise de santé publique humaine causée par un virus avec une origine animale potentielle – a souligné la pertinence du concept «*one health*» pour comprendre et affronter les risques sanitaires mondiaux. Souvent utilisée pour coordonner des efforts multisectoriels de prévention et de réponse aux maladies zoo-



notiques (c'est-à-dire transmissibles de l'animal à l'humain ou de l'humain à l'animal), cette approche est primordiale pour contrôler des maladies telles que la rage, la grippe aviaire et la tuberculose.

«Une seule santé» en chiffres

- 60% des agents pathogènes qui causent des maladies humaines proviennent des animaux domestiques et de la faune sauvage.
- 75% des agents pathogènes humains émergents sont d'origine animale.
- 80% des agents pathogènes pouvant être utilisés à des fins de bioterrorisme viennent des animaux.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See Section 4.8 for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** : Nerlynx 40 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** : Each film-coated tablet contains neratinib maleate, equivalent to 40 mg neratinib. **PHARMACEUTICAL FORM**: Film-coated tablet. Oval, red film coated tablet with 'W104' debossed on one side. Tablet dimensions are 10.5 mm x 4.3 mm with thickness of 3.1 mm. **THERAPEUTIC INDICATION** : Nerlynx is indicated for the extended adjuvant treatment of adult patients with early stage hormone receptor positive HER2-overexpressed/amplified breast cancer and who completed adjuvant trastuzumab-based therapy less than one year ago. **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** : Nerlynx treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the administration of anti-cancer medicinal products. **Posology** : The recommended dose of Nerlynx is 240 mg (six 40 mg tablets) taken orally once daily, continuously for one year. Nerlynx should be taken with food, preferably in the morning. Patients should initiate treatment within 1 year after completion of trastuzumab therapy. **Dose modifications for adverse reactions**: Nerlynx dose modification is recommended based on individual safety and tolerability. Management of some adverse reactions may require dose interruption and/or dose reduction as shown in Table 1, Table 2, Table 3, and Table 4. (see section 4.2 of full SmPC). Discontinue Nerlynx for patients who: fail to recover to Grade 0 to 1 from treatment-related toxicity, for toxicities that result in a treatment delay > 3 weeks, or for patients that are unable to tolerate 120 mg daily. Additional clinical situations may result in dose adjustments as clinically indicated (e.g. intolerable toxicities, persistent Grade 2 adverse reactions, etc.). **Dose modifications for diarrhoea** : Diarrhoea management requires the correct use of an anti-diarrhoeal medicinal product, dietary changes, and appropriate dose modifications of Nerlynx. Guidelines for adjusting doses of Nerlynx in the setting of diarrhoea are shown in Table 3 (see section 4.2 of full SmPC). **Dose modifications for hepatotoxicity** : Guidelines for dose adjustment of Nerlynx in the event of liver toxicity are shown in Table 4. (see Section 4.4 of full SmPC). **Missed dose** : Missed doses should not be replaced and treatment should resume with the next scheduled daily dose (see Section 4.9). **Grapefruit and pomegranate** : Concomitant administration of neratinib with grapefruit or pomegranate /grapefruit or pomegranate juice is not recommended (see Section 4.4 and 4.5 of full SmPC). **Use of CYP3A4/P-gp inhibitors** : If the inhibitor cannot be avoided, reduce Nerlynx dose: to 40 mg (one 40 mg tablet) taken once daily with a strong CYP3A4/P-gp inhibitor; to 40 mg (one tablet) taken once daily with a moderate CYP3A4/P-gp inhibitor. If well tolerated, increase to 80 mg for at least 1 week, then to 120 mg for at least 1 week, and to 160 mg as a maximal daily dose. Patient should be monitored carefully, especially GI effects including diarrhoea and hepatotoxicity. After discontinuation of a strong or moderate CYP3A4/P-gp inhibitor, resume previous dose of Nerlynx 240 mg (see Sections 4.4, 4.5 and 5.2 of full SmPC). **H2-receptor antagonists and antacids** : If H2-receptor antagonists are used, Nerlynx should be taken at least 2 hours before or 10 hours after the intake of the H2-receptor antagonist. Separate dosing of Nerlynx and antacids by at least 3 hours should be applied (see Sections 4.4, 4.5 and 5.2 of full SmPC). **Special populations** : **Patients with renal impairment** : No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment. Nerlynx has not been studied in patients with severe renal impairment including patients on dialysis. Treatment of patients with severe renal impairment or on dialysis is not recommended (see Section 5.2 of full SmPC). **Patients with hepatic impairment** : No dose adjustment is required in patients with Child-Pugh A or B (mild to moderate) hepatic impairment (see Section 5.2 of full smPC). **Elderly** : No dose adjustment is required. There is no data in patients ≥85 years of age. **Paediatric population** : There is no relevant use of Nerlynx in the paediatric population in the indication of breast cancer. **Method of administration** : Nerlynx is for oral use. The tablets should be swallowed whole preferably with water and should not be crushed or dissolved, and should be taken with food, preferably in the morning (see Section 5.2 of full SmPC). **CONTRAINDICATIONS** : Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in Section 6.1. Co-administration with the following medical products that are strong inducers of the CYP3A4/P-gp isoform of cytochrome P450, such as (see Sections 4.5 and 5.2 of full SmPC): carbamazepine, phenytoin (antiepileptics) ; St John's wort (*Hypericum perforatum*) (herbal product); rifampicin (antimycobacterial); Severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see Section 5.2 of full SmPC). **UNDESIRABLE EFFECTS** : **Summary of the safety profile** : The most common adverse reactions of any grade were diarrhoea (93.6%), nausea (42.5%), fatigue (27.3%), vomiting (26.8%), abdominal pain (22.7%), rash (15.4%), decreased appetite (13.7%), abdominal pain upper (13.2%), stomatitis (11.2%), and muscle spasms (10.0%). The most common Grade 3-4 adverse reactions were diarrhoea (Grade 3, 36.9% and Grade 4, 0.2%) and vomiting (Grade 3, 3.4% and Grade 4, 0.1%). Adverse reactions reported as serious included diarrhoea (1.9%), vomiting (1.3%), dehydration (1.1%), nausea (0.5%), alanine aminotransferase increased (0.4%), aspartate aminotransferase increased (0.4%), abdominal pain (0.3%), fatigue (0.3%) and decreased appetite (0.2%). **Tabulated list of adverse reaction** : The table below lists adverse reactions observed with neratinib based on the assessment of pooled data from 1,710 patients. The MedDRA frequency convention and system organ class database has been utilised for the classification of frequency: Very common (≥ 1/10) ; Common (≥ 1/100 to < 1/10); Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); Very rare (< 1/10,000); Not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Infections and infestations** : Common : Urinary tract infection – **Metabolism and nutrition disorders** : Very Common : Decreased appetite ; Common : Dehydration – Respiratory, thoracic and mediastinal disorders : Common : Epistaxis – **Gastrointestinal disorders** : Very Common : Diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain, abdominal pain upper, and stomatitis; Common : Abdominal distension, dry mouth and dyspepsie – **Hepatobiliary disorders** : Common : Alanine aminotransferase increased, and aspartate aminotransferase increased ; Uncommon : Blood bilirubin increased – **Skin and subcutaneous tissue disorders** : Very Common : Rash ; Common : Nail disorder, skin fissures and dry skin – **Musculoskeletal and connective tissue disorders** : Very Common : Muscle spasm – **Renal and urinary disorders** : Common : Blood creatinine increased; Uncommon : Renal failure – **General disorders and administration site conditions** : Very Common : Fatigue – **Investigations** : Common : Weight decreased. **Reporting of suspected adverse reactions**: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: **Belgium** : Federal Agency for Medicines and Health Products, Vigilance Division : Avenue Galilée 5/03 1210 Brussel. Website : www.notifierunefetindesirable.be; e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg** : Regional 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. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** : Pierre Fabre Médicament, Les Cauquillous, 81500 Lavaur, France. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER** : EU/1/18/1311/001. **DELIVERY MODE** : Prescription medicine. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** : 01/2022.



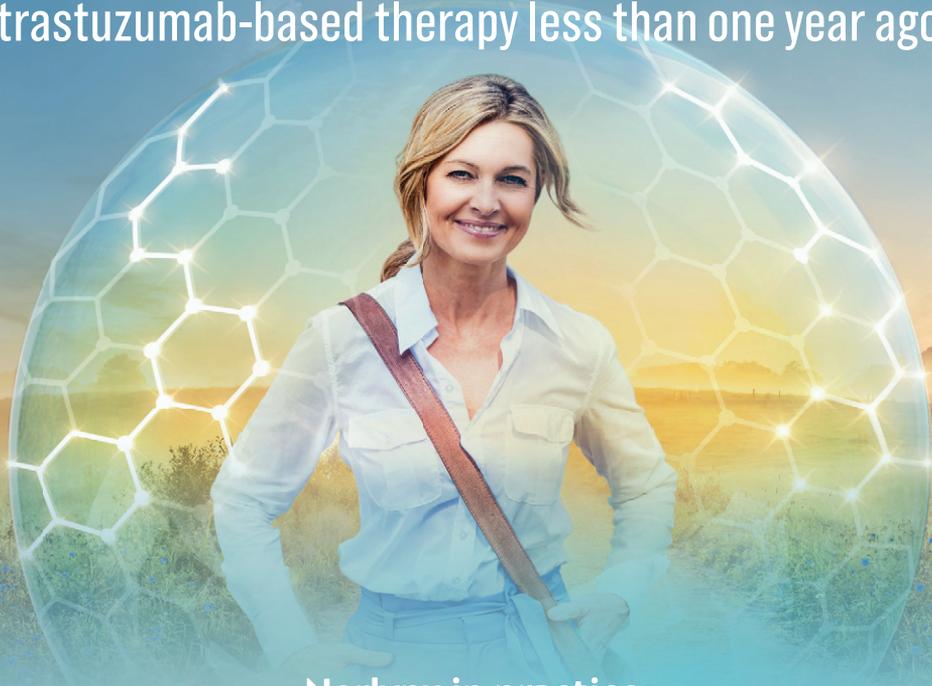
BREAST CANCER

nerlynx®

(neratinib) tablets

Hospital price (excl. VAT)
Nerlynx®
40mg x 180 tabs € 5044,10

NERLYNX® is indicated for the extended adjuvant treatment of adult patients with early-stage hormone receptor positive HER2 overexpressed/amplified breast cancer and who completed adjuvant trastuzumab-based therapy less than one year ago¹



Nerlynx in practice:



**Learn more about
Neratinib
mechanism of action :**



pierrefabre-oncologie.be



**Pierre Fabre
Oncology**

1. NERLYNX Summary of Product Characteristics.

▼ 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.

Vers un soutien personnalisé de la phase lutéale dans le cadre de la PMA

AU COURS DU CONGRÈS DE LA BELGIAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, QUI S'EST TENU À BRUXELLES LE 25 MARS 2022, LE DR ELENA LABARTA, GYNÉCOLOGUE À L'IVI (INSTITUTO VALENCIANO DE INFERTILIDAD, INSTITUT DE L'INFERTILITÉ DE VALENCE, ESPAGNE), NOUS A FOURNI UN APERÇU PASSIONNANT DES PROGRÈS RÉCENTS EN MATIÈRE DE SOUTIEN DE LA PHASE LUTÉALE DANS LE CADRE DE LA MÉDECINE REPRODUCTIVE (PMA)*. LE DR LABARTA A ÉVOQUÉ L'INTÉRÊT DE LA PROGESTÉRONNE PENDANT LA PHASE LUTÉALE, EN PARTICULIER DE LA MESURE DES CONCENTRATIONS SÉRIQUES APRÈS L'ADMINISTRATION DE PROGESTÉRONNE MICRONISÉE PAR VOIE VAGINALE (PMV), ET D'UNE PERSONNALISATION DU SOUTIEN DE LA PHASE LUTÉALE LORSQUE CELA S'AVÈRE NÉCESSAIRE.

* Symposium sponsorisé par Gedeon Richter

Comme l'a tout d'abord souligné le Dr Labarta, jusqu'à il y a quelques années, la PMA se focalisait principalement sur la stimulation ovarienne et la mise au point de différentes technologies de FIV.

Ce n'est que plus récemment qu'on a réalisé que le contrôle et la manipulation de la phase lutéale sont également importants pour l'issue de la grossesse. En particulier, la progestérone joue un rôle crucial au début de la grossesse, non seulement au cours de la transformation sécrétoire de l'endomètre, qui est une étape nécessaire à l'implantation correcte de l'embryon, mais aussi au cours de l'induction de la tolérance immunitaire. Il est donc nécessaire de veiller à ce que la patiente soit exposée aux quantités correctes de progestérone au moment critique de l'implantation embryonnaire.

Depuis quelques années, des éléments indiquent que les taux sériques de progestérone au milieu de la phase lutéale ont un impact sur l'issue de la grossesse au cours de la fécondation *in vitro* (FIV), tant en cycles naturels que stimulés. Il est possible de mieux étudier la contribution exacte de la progestérone exogène pendant les cycles artificiels, car il n'y a aucune production endogène de progestérone par le corps jaune. Depuis 2015, différentes études réalisées en cycles artificiels et ayant principalement utilisé la PMV pour le soutien de la phase lutéale, ont démontré que la présence de concentrations sériques correctes de progestérone est associée à une chance plus élevée de grossesse évolutive¹.

Ces études ont démontré qu'une concentration sérique minimale de progestérone est nécessaire pour optimiser l'issue de la grossesse. La plupart de ces études étaient rétrospectives, mais l'équipe de recherche du Dr Labarta ont réalisé deux études prospectives qui apportent des réponses supplémentaires à un certain nombre de questions importantes.

Pourquoi est-il important de mesurer les taux sériques de progestérone ?

La première étude prospective a été réalisée chez 211 femmes ayant subi des cycles artificiels avec l'utilisation d'ovocytes provenant de donneuses². Le soutien de la phase lutéale consistait en l'administration de 800 mg de PMV par jour et les concentrations sériques de progestérone étaient mesurées le jour du transfert de l'embryon. L'étude a démontré qu'en cas de valeur seuil des taux sériques de progestérone $\geq 9,2$ ng/ml, on obtenait jusqu'à 52,8% de grossesses évolutives, alors qu'en cas de valeur seuil $< 9,2$ ng/ml, le taux de grossesses évolutives n'était que de 32,7%. Afin d'évaluer si ces résultats s'appliquaient également à une population plus générale, une deuxième étude prospective de plus grande envergure et de conception similaire a été réalisée chez 1150 femmes avec l'utilisation de leurs propres ovocytes sans réalisation d'un test PGT-A (test génétique préimplantatoire de détection des aneuploïdies), de leurs propres ovocytes avec réalisation d'un test PGT-A ou d'ovocytes provenant de donneuses³.

Cette étude a démontré qu'en cas de valeur seuil des taux sériques de progestérone $\geq 8,8$ ng/ml, on obtenait jusqu'à 54,4% de grossesses évolutives, contre 36,6% en cas de valeur $< 8,8$ ng/ml. Cette valeur seuil était valable pour les trois sous-groupes de l'étude.

Chez les patientes ayant des concentrations sériques de progestérone $< 8,8$ ng/ml, le risque de fausse couche augmentait et la chance de naissance vivante diminuait de manière statistiquement significative. Les concentrations sériques de progestérone sont donc non seulement associées à une implantation correcte mais aussi au maintien de la grossesse.

Quand faut-il mesurer les taux sériques de progestérone ?

Le Dr Labarta recommande de mesurer les taux sériques de progestérone le jour ou la veille du transfert de l'embryon. Différentes études cliniques ont notamment démontré que les taux sanguins de progestérone présents à ce moment-là influencent l'issue de la grossesse^{3,4}. Cette mesure donne également la possibilité de fournir un soutien personnalisé de la phase lutéale en vue d'optimiser les chances de grossesse lorsque les concentrations de progestérone de la patiente sont trop faibles.

Le Dr Labarta a souligné l'importance de ce point, car 3 femmes sur 10 présentent des concentrations sériques de progestérone qui sont inadéquates après l'utilisation de PMV, comme l'a démontré l'étude prospective de grande

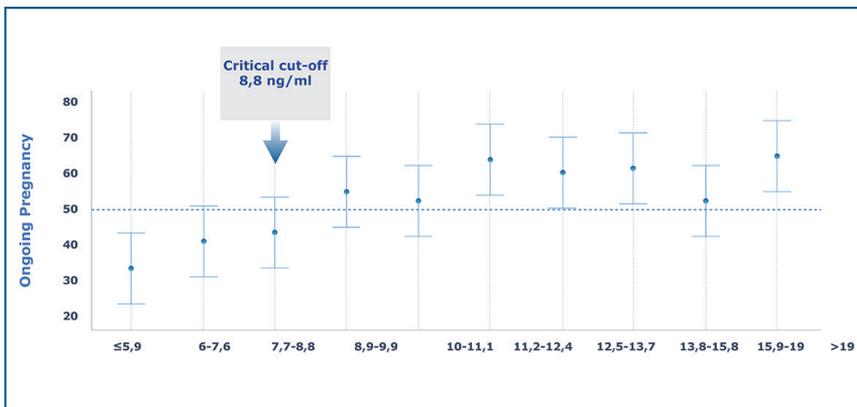


Figure 1: Percentiles of serum P-levels (ng/ml) – 10 groups³ (figure shown during sponsored symposium)

envergure réalisée par son équipe (voir figure 1)³.

Même si différents facteurs sont probablement impliqués, un indice de masse corporelle (IMC) élevé semble jouer un rôle important dans la diminution d'absorption de la PMV. Le Dr Labarta a également ajouté que l'utilisation de PMV permet un suivi simple et rapide des concentrations sériques de progestérone, ce qui constitue un avantage; des concentrations sériques stables de progestérone sont déjà obtenues six heures après la première administration (voir figure 2).

Personnalisation du soutien de la phase lutéale avec la progestérone exogène

Le Dr Labarta a ensuite présenté les données d'une étude rétrospective de grande envergure ayant examiné l'impact d'un soutien personnalisé de la phase lutéale chez les femmes ayant de faibles concentrations sériques de progestérone au cours d'un cycle artificiel⁶.

Pendant cette étude, les femmes ayant des concentrations sériques de progestérone < 9,2 ng/ml ont reçu un soutien

personnalisé supplémentaire de la phase lutéale (SpPL) au moyen d'une injection sous-cutanée unique de progestérone.

On a ainsi obtenu la normalisation de divers résultats cliniques, notamment du pourcentage de naissances vivantes. Il semble donc qu'au cours d'un cycle artificiel, un ajustement personnalisé est important pour les femmes présentant des concentrations sériques de progestérone < 9,2 ng/ml le jour du transfert de l'embryon.

Au cours d'une grande étude observationnelle, l'équipe du Dr Labarta évalue actuellement si ces résultats sont également pertinents en cas de cycles naturels modifiés et de cycles stimulés, où un corps jaune est présent.

Le Dr Labarta a conclu qu'il est important de mesurer les concentrations sériques de progestérone le jour (ou la veille) du transfert de l'embryon en vue de fournir un soutien personnalisé de la phase lutéale grâce à l'administration de progestérone exogène. Ce soutien personnalisé semble indiqué chez trois femmes sur dix.

Des recherches complémentaires sont nécessaires pour déterminer la meilleure manière d'appliquer ce soutien personnalisé, soit au moyen des différentes voies d'administration de la progestérone exogène, en utilisant une forme synthétique de progestérone ou encore en augmentant la posologie de la PMV. ■

Article publicitaire – avec le soutien de Gedeon Richter.

Références:

1. Labarta and Rodríguez. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 Nov;69:74-84.
2. Labarta et al. Hum Reprod 2017 Dec 1;32(12):2437-2442.
3. Labarta et al. Hum Reprod 2021 Feb 18;36(3):683-692.
4. Alvarez et al. Hum Reprod. 2021 May 17;36(6):1552-1560
5. Duijkers et al. Hum Reprod. 2018 Nov 1;33(11):2131-2140
6. Labarta et al. Fertil Steril 2022 Jan;117(1):96-103

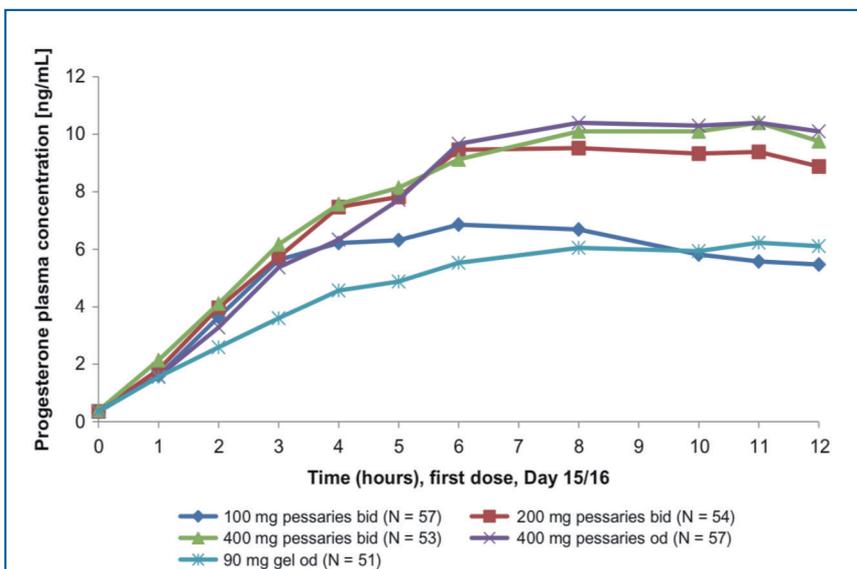


Figure 2: Stable progesterone plasma concentrations during artificial cycles with vaginal progesterone⁵



Prise en charge et recherche biomédicale en obésité pédiatrique: le temps est venu de changer les paradigmes

L'obésité est une maladie chronique multifactorielle et un enjeu de santé publique à l'échelle mondiale chez les jeunes, avec 39 million d'enfants âgés de moins de 5 ans (données OMS, 2020)¹, et 340 millions d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 19 ans (données OMS, 2016)¹ ayant une surcharge pondérale ou une obésité. La prévalence de l'obésité est importante dans les pays à revenu élevé. Son incidence est en hausse continue dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire^{2,3}.

Hanan Samouda¹ (PhD), Chiraz Ghadhdhab² (MD, PhD), Manon Gantenbein³ (PhD)

Au Luxembourg, pendant l'année scolaire 2019-2020 (septembre-mars), la médecine scolaire a recensé 4,3% d'obésité et 7,48% de surcharge pondérale chez des enfants de l'école fondamentale; respectivement 9,91% d'obésité et 9,35% de surcharge pondérale chez des adolescents de l'école secondaire⁴. Toutefois l'étude a été réalisée seulement chez les jeunes qui ont pu avoir un examen médical pendant cette période de l'année scolaire. Une étude en population générale infantile est nécessaire pour connaître la prévalence de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent au Luxembourg.

Diagnostic et prise en charge

À l'heure actuelle, l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le rapport du poids (kg)/taille (m²), est souvent considéré à tort comme la référence pour la définition des différents stades de l'obésité, et l'approche basée sur «mangez moins, bougez plus» est encore utilisée alors qu'elle ne traite pas l'obésité. Le bien-fondé et l'objectivité de ces critères sont remis en question.

Au-delà de cette approche simpliste, l'Association Européenne pour l'Etude de l'Obésité (*European Association for*

the Study of Obesity, EASO) qui représente la communauté scientifique et médicale de l'obésité en Europe, ainsi que la voix des patients, vient de déclarer son soutien officiel en Europe des nouvelles *lignes directrices canadiennes de pratique clinique de l'obésité chez l'adulte*^{5,6}, élaborées par *Obésité Canada* et *l'Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques* à l'adresse des médecins généralistes, des patients et leurs familles, et des législateurs^{5,6}.

Ces nouvelles lignes directrices^{5,6} portent un nouveau regard, en par-

ticulier, sur le diagnostic et le traitement de l'obésité, vers une définition des causes multifactorielles de la maladie, une prise en charge de la santé générale plutôt que la perte de poids seule, ainsi qu'une approche centrée sur le patient et évitant la stigmatisation.

Cela souligne l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge:

- basés sur des preuves scientifiques, les plus pertinentes et spécifiques au traitement de l'obésité comme maladie chronique multifactorielle,
- centrés sur le patient en considérant son vécu et sa connaissance de l'obésité, et l'impliquant dans l'identification des facteurs personnels de la maladie et la définition d'objectifs réalistes,
- donnant accès aux patients vivant avec une obésité à l'information et traitements les plus récents de la maladie, basés sur des preuves scientifiques et médicales, incluant les thérapies cognitivo-comportementales, la pharmacothérapie et la chirurgie bariatrique,
- évitant les préjugés et la stigmatisation de l'obésité, qui contribuent à augmenter les comorbidités et la mortalité, indépendamment du poids^{5,6}.

Ces nouvelles *lignes directrices de pratique clinique de l'obésité chez l'adulte*^{5,6} sont en cours d'adaptation dans la population pédiatrique au Canada, ces dernières seront également adoptées par l'EASO en Europe⁷.

Les 5A^s: "Ask"; "Assess"; "Advice"; "Agree"; "Assist"

Les nouvelles *lignes directrices canadiennes de pratique clinique de l'obésité*^{5,7} définissent 5 étapes dans le parcours thérapeutique du patient avec obésité, à la fois le jeune et l'adulte, pour guider les médecins généralistes dans la prise en charge des personnes vivant avec obésité:

«À l'heure actuelle, l'indice de masse corporelle est souvent considéré à tort comme la référence pour la définition de l'obésité.»

1. "Ask permission": Initier la discussion avec le patient en lui demandant la permission de le conseiller et de l'aider à commencer un traitement sans préjugés relatifs au poids, avec compassion et empathie. Le professionnel de santé doit reconnaître l'obésité comme maladie chronique et la traiter en tant que telle.

2. "Assess patient story": Evaluer l'obésité et l'histoire personnelle du patient selon une approche holistique, accordant une attention particulière aux facteurs déclenchants personnels de la prise de poids en prenant soin d'éviter toute stigmatisation et discours simpliste sur l'obésité⁵⁻⁷.

Une première évaluation pourrait être faite par le calcul de l'IMC [poids (kg)/taille (m²)], mais ce marqueur reste très limité pour diagnostiquer l'obésité et ses possibles complications⁵⁻⁷.

2.1. Indice de masse corporelle:

Chez l'enfant et l'adolescent, des courbes de croissance ont été définies et permettent de reporter l'IMC en fonction du sexe et de l'âge et définir le statut pondéral⁸. Des courbes spécifiques au Luxembourg se trouvent dans les carnets de santé.

2.2. Graisse viscérale: Une augmentation de la graisse viscérale de plus de 130 cm² chez l'adulte, et 60 cm² chez l'enfant, définit l'obésité viscérale qui est un facteur de risque majeur de maladies chroniques, indépendamment du poids et de la masse grasse totale^{9,10}.

L'IMC donne seulement une idée générale de la corpulence. Il ne différencie pas entre masse grasse et masse non grasse, et ne permet pas d'estimer la graisse viscérale¹¹.

Le Dr Hanen Samouda du *Luxembourg Institute of Health* et le Dr Frédéric Dadoun du Centre Hospitalier de Luxembourg ont précédemment développé des outils simples d'utilisation, précis et peu coûteux d'évaluation de la graisse viscérale en population européenne¹² qui permettent aux professionnels de santé d'estimer l'adiposité viscérale.

Ces outils anthropométriques ont été validés dans une population européenne adulte vivant aux Etats-Unis (10.000 participants, suivis pendant 20 ans, *National Health and Nutrition Examination Survey*) comme étant les marqueurs de prédiction les plus précis des anomalies cardiométaboliques et de mortalité précoce, cardiovasculaire, par cancer et toutes causes confondues, en remplacement de l'imagerie biomédicale, et comparés aux marqueurs les plus couramment utilisés (IMC, tour de taille)^{13,14}.

Ces outils sont également disponibles pour l'enfant et l'adolescent¹⁵. Au Luxembourg, nous avons également démontré, en population générale chez l'adulte, que le risque de développer une hypertension, un pré-diabète, un diabète, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie était significativement plus élevé lorsque la graisse viscérale estimée par nos modèles anthropométriques était plus élevée¹⁶.

2.3. Sévérité de l'obésité: Telle que définie par les nouvelles *lignes directrices canadiennes de pratique clinique de l'obésité*^{5,6}, qui suggèrent d'utiliser le *Edmonton Obesity Staging System* (EOSS) chez l'adulte pour classer l'obésité en fonction de la sévérité des comorbidités associées, ce qui

contribue à guider la prise de décision clinique^{5,6,17}. Il s'agit d'un système à 5 étapes de classification qui considère les aspects métaboliques, physiques et psychologiques, ou leur absence, afin de définir un traitement personnalisé et optimal de l'obésité en fonction des besoins spécifiques du patient¹⁷.

Dans plusieurs études en population générale, l'EOSS a été souligné comme meilleur prédicteur de la mortalité toutes causes confondues, comparé à l'IMC ou au tour de taille^{18,19}. Ceci souligne d'autant plus le fait que la prise en charge de l'obésité doit considérer l'amélioration de la santé générale et de la qualité de vie, et pas seulement la perte de poids.

Adapté de l'EOSS, le *Edmonton Obesity Staging System for Pediatrics* (EOSS-P)²⁰ évalue le degré de gravité des comorbidités liées à l'obésité et les obstacles à sa gestion en fonction de 4 domaines évalués en clinique: métabolique, mécanique, de santé mentale et du milieu social (les 4Ms).

La méthode permet de prendre en charge de manière plus efficace la cause souvent multifactorielle de l'obésité chez le jeune, et non la simple mesure du poids comme unique symptôme²⁰.

Les 4 domaines évalués (4Ms) sont estimés en pédiatrie comme suit:

Stade 0: Aucune anomalie métabolique, limitation fonctionnelle ou psychopathologie, aucun problème avec l'environnement parental, familial ou social;

Stade 1, 2 et 3: Statut de léger (1) à modéré (2) ou incontrôlé (3) des complications décrites ci-dessus.

«Dans plusieurs études en population générale, l'EOSS a été souligné comme meilleur prédicteur de la mortalité toutes causes confondues, comparé à l'IMC ou au tour de taille.»



3. "Advice on management": Discuter avec le patient les options disponibles pour la prise en charge de l'obésité.

Les 3 piliers principaux recommandés par les nouvelles *lignes directrices canadiennes de pratique clinique de l'obésité*^{5,6}, validés par des preuves scientifiques, et adoptés en Europe par l'EASO sont:

3.1. Les thérapies cognitivo-comportementales: Personnalisées et adaptées au besoin, ces thérapies ont démontré leur efficacité dans le traitement individualisé, permettant au patient de gérer au mieux le processus cognitif associé avec le traitement sur le long terme, et d'améliorer l'adhésion thérapeutique.

Ces thérapies permettent en particulier de réduire l'obésité, les troubles

alimentaires compulsifs, les problèmes de santé mentale et améliorer la qualité de vie chez le jeune^{21, 22}.

3.2. La pharmacothérapie: A commencé à être utilisée chez l'adulte pour la prise en charge de l'obésité, bien que pas complètement entrée dans les mœurs, et reste peu fréquemment pratiquée chez l'enfant.

• **Le Liraglutide** est un agoniste du récepteur au GLP1 qui était initialement prescrit dans le diabète de type 2 grâce à ses propriétés insulino-stimulantes responsables de son effet anti-hyperglycémiant²³. Il vient d'être approuvé chez l'adolescent de plus de 12 ans ayant une obésité²⁴. Cette dernière est définie par le seuil d'IMC situé sur la courbe percentilaire de référence qui passe, à l'âge de 18 ans, par la valeur de 30 kg/m²^{8,24}. Il possède une action centrale anorexigène qui favorise la perte de poids. Son administration se fait quotidiennement par voie sous-cutanée²⁵.

Effective luteal support.^{1,2}
Helping deliver little miracles.

PP: 15 ovules: €25,26

PP: 45 ovules: €46,74

amelgen[®]
progestérone 400mg

Amelgen[®] 400 mg de progestérone offre un support efficace de la phase lutéale dans le cadre de la procréation médicalement assistée.¹⁻⁴ Les petits ovules vaginaux autolubrifiants sont faciles à insérer sans applicateur grâce à leur forme unique.⁵ **L'administration deux fois par jour** est pratique et permet une libération prolongée et localisée de progestérone dans la muqueuse utérine.^{1,6} La progestérone d'Amelgen[®] est **bio-identique** à la progestérone produite par le corps de la future mère^{1,6} et **micronisée pour permettre une absorption optimale.**^{1,7,8}



1. Amelgen[®] RCP, 09/2021; 2. Saunders H. et al. Hum Reprod 2020; 35: 355 - 363; 3. Child T, et al. Reprod Biomed Online. 2018;36(6):630-45.; 4. Duijkers IJM, et al. Hum Reprod. 2018;33(11):2131-40.; 5. Gattefosse. Excipients for Rectal and Vaginal Drug Delivery.; 6. Bulletti C, et al. Hum Reprod. 1997;12(5):1073-9.; 7. Harvard Health Publishing. What are bioidentical hormones?; 8. Tavaniotou A, et al. Hum Reprod Update. 2000;6(2):139-48. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Amelgen 400 mg ovules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque ovule contient 400 mg de progestérone. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Ovule. Ovule en forme de torpille, pratiquement blanc, d'environ 10 mm x 30 mm. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Amelgen est indiqué pour la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation (AMP) chez la femme. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Posologie : *Adultes* : Un ovule de 400 mg administré par voie vaginale deux fois par jour à partir du jour de prélèvement des ovocytes. Si une grossesse est confirmée, l'administration d'Amelgen doit être poursuivie pendant 38 jours à partir du début du traitement. *Population pédiatrique* : Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Amelgen dans la population pédiatrique. *Sujets âgés* : Aucune donnée clinique n'a été recueillie chez les patientes de plus de 65 ans. Utilisation dans des populations particulières : Il n'y a aucune expérience de l'utilisation d'Amelgen chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. Mode d'administration : Insertion vaginale. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement vaginal non diagnostiqué. Tumeurs malignes sensibles à la progestérone connues ou suspectées. Porphyrurie. Rétention fœtale connue ou grossesse extra-utérine. Thromboembolie artérielle ou veineuse, thrombophlébite sévère, en cours ou dans les antécédents. Dysfonctionnement ou maladie hépatique sévère. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Les effets indésirables survenus chez les patientes ayant bénéficié d'une supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'AMP sont présentés ci-dessous : **Affections psychiatriques** : *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Changements d'humeur. **Affections du système nerveux** : *Fréquent* (≥ 1/100, < 1/10) : Somnolence. *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Céphalées, vertiges, dysgueusie. **Affections vasculaires** : *Fréquent* (≥ 1/100, < 1/10) : Bouffées de chaleur. *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Hémorragie. **Affections gastro-intestinales** : *Fréquent* (≥ 1/100, < 1/10) : Distension abdominale, douleurs abdominales, constipation. *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Diarrhée, vomissements, flatulences, dilatation gastrique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Réactions d'hypersensibilité (par exemple, éruption, prurit), sueurs nocturnes. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Arthralgie. **Affections du rein et des voies urinaires** : *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Pollakiurie, incontinence. **Affections des organes de reproduction et du sein** : *Fréquent* (≥ 1/100, < 1/10) : Douleurs mammaires. *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Hémorragie vaginale, douleurs pelviennes, métrorragies, hypertrophie ovarienne, prurit vulvo-vaginal. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : *Fréquent* (≥ 1/100, < 1/10) : Fatigue. *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Sensation de froid, sensation de changement de température corporelle, prurit au site d'application, gêne. **Investigations** : *Peu fréquent* (≥ 1/1 000, < 1/100) : Prise de poids. Comme avec d'autres préparations vaginales, une certaine fuite de la base de l'ovule peut se produire. 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 **en Belgique** via l'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.notifierunefetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be, et **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois - Rue du Morvan - 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX - Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - e-mail: crpv@chru-nancy.fr ; ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél.: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu - Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : BE507111. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Date de dernière mise à jour du texte: 01/2020. Date de dernière approbation du texte: 09/2021.KEDP/DAEFMH/LUX, date of creation 11/2021, E.R.: Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden.



GEDEON RICHTER
10 years in Benelux



AXURA® 20 mg 1x par jour

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

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

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



• **Le Setmélanotide** est un agoniste MC4R et un activateur de la voie leptine melanocortine²⁶. Il est prescrit pour des formes très rares d'obésité liée à la mutation d'un gène spécifique (obésité monogénique) à partir de l'âge de 6 ans. Il est actuellement en cours d'études pour d'autres mutations rares qui provoquent une obésité²⁷.

• **L'Orlistat**, un inhibiteur réversible des lipase pancréatiques et gastriques, agit en diminuant l'absorption des lipides. Il n'y a actuellement pas d'indications de ce traitement chez l'adolescent ou l'enfant. Son utilisation est très limitée chez l'adulte également par les effets secondaires gastro-intestinaux, comme des stéatorrhées, des douleurs abdominales, l'incontinence fécale d'urgence, les flatulences et la diminution de l'absorption des vitamines solubles dans les graisses²⁸⁻³¹.

• **La Metformine** est un traitement de première ligne pour le diabète de type 2, prescrit chez l'enfant de plus de 10 ans^{32,33}. Il n'est pas indiqué pour le traitement de l'obésité seule, bien que des fois prescrits pour cela par certains professionnels de santé. La Metformine peut également être prescrite chez les filles présentant un syndrome des ovaires polykystiques, en particulier en présence d'obésité et d'insulinorésistance³⁴. Il a été démontré qu'un niveau élevé d'insuline défavorise la perte de masse grasse. Quelques études ont démontré que la Metformine réduisait modestement le poids corporel chez les adolescents avec obésité, malgré une amélioration de l'insulinorésistance^{28,35}.

3.3. La chirurgie bariatrique: Largement utilisée chez l'adulte, son utilisation reste limitée en obésité pédiatrique et réalisée de manière préférentielle chez les jeunes avec des

comorbidités aggravées, après l'échec d'une prise en charge pluridisciplinaire suivie et adaptée³⁶.

La chirurgie bariatrique a toutefois démontré son efficacité dans la perte de poids et l'amélioration des comorbidités chez le jeune³⁶.

Elle n'est pas envisageable chez les préadolescents, âgés de moins de 13 ans, ou les adolescents avec un trouble mental ou psychiatrique non traité³⁷.

En France, 4 critères d'éligibilité sont définis pour la prise en charge par une chirurgie bariatrique³⁷:

- Avoir plus de 13 ans;
- Avoir accompli une croissance osseuse suffisante (âge osseux \geq 13 ans chez les filles; \geq 15 ans chez les garçons) et un stade de puberté avancé (stade IV d'après l'échelle de Tanner);
- Avoir un IMC \geq 35 kg/m² et au moins une comorbidité sévère (*diabète, apnées du sommeil, stéatohépatite, hypertension intracrânienne idiopathique*) ou un IMC \geq 40 kg/m² avec une altération majeure de la qualité de vie, physique ou psychologique;
- Avoir bien compris les risques d'une chirurgie bariatrique et l'engagement qu'elle nécessite sur le long terme par rapport au suivi médical régulier et les changements de mode de vie³⁷.

Actuellement au Luxembourg, il n'y a pas de prise en charge pour une chirurgie bariatrique avant l'âge de 18 ans.

3.4. La thérapie nutritionnelle médicale et l'activité physique: Pourraient être bénéfiques à tous les

individus, indépendamment de leur poids ou composition corporelle, et pas exclusivement en présence d'obésité. Adopter un mode de vie actif et une nutrition équilibrée apporte à l'organisme ses besoins en macronutriments, micronutriments et exercice. La diète et le sport ne guérissent pas l'obésité^{5-7,38}.

Les changements du mode de vie et des comportements relatifs mènent à une amélioration très modeste du poids, et leur effet est connu pour ne pas être durable dans le temps⁵⁻⁷.

Une nutrition et une activité physique personnalisées sont conseillées comme possible accompagnement des 3 piliers de prise en charge (thérapies cognitivo-comportementales, pharmacothérapie, chirurgie bariatrique) en présence d'obésité, et plus généralement pour tous les individus au niveau de la population générale⁵⁻⁷.

4. "Agree on goals": L'obésité est une maladie chronique, sa prise en charge sur le long terme nécessite une collaboration efficace entre le thérapeute et le patient.

Le professionnel de santé collabore avec le patient pour identifier les facteurs personnels de la maladie qui lui sont propres et définir des objectifs réalistes, notamment des objectifs de santé qui comptent pour le patient et qu'il pourra poursuivre sur le long terme.

Prévenir la stigmatisation dans ce contexte, en reconnaissant les nombreux déterminants de l'obésité, peut aider à l'adhésion du patient⁵⁻⁷.

«Prévenir la stigmatisation relative au poids, en reconnaissant les nombreux déterminants de l'obésité, aide à l'adhésion du patient au processus thérapeutique.»

5. “Assist with drivers and barriers”: L’engagement des professionnels de santé vis à vis des patients vivant avec obésité à travers un suivi et une réévaluation continue de la situation, ainsi que l’engagement pour la défense de leur droits à être considérés dignement, sans stigmatisation de leur état de santé, contribue à diminuer les freins au traitement et à améliorer la prise en charge de cette maladie chronique⁵⁻⁷.

Le Point sur la Stigmatisation

L’obésité est une maladie chronique, complexe, multifactorielle et récidivante.

Les personnes vivant avec une obésité font face à d’importantes discriminations et stigmatisation omniprésentes, dans la société, les médias, le système scolaire, le monde professionnel, parmi les professionnels de santé, et même dans leur famille et entourage direct^{39,40}.

La stigmatisation et les préjugés relatifs au poids sont à l’origine de troubles psychologiques et physiologiques importants, et ont été significativement associés avec l’augmentation de l’obésité, le risque de développer un diabète, des taux élevés de cortisol, de stress oxydatif et d’inflammation, le développement ou l’augmentation de troubles alimentaires, la détérioration de l’estime de soi, de la dépression et de l’anxiété³⁹⁻⁴¹.

La stigmatisation de l’obésité fait que les personnes vivant avec une obésité évitent l’activité physique qui pourrait être bénéfique pour la santé, et les soins médicaux en général³⁹⁻⁴². Le manque de reconnaissance et de traitement de l’obésité comme mala-



die chronique est au cœur de la stigmatisation de l’obésité.

Les causes complexes de la régulation du tissu adipeux sont souvent méconnues des professionnels de santé, non incluses dans les formations médicales et de santé publique.

Les préjugés rencontrés par les personnes vivant avec une obésité par les professionnels de santé constituent un frein non négligeable au traitement de la maladie, notamment quand ces derniers ont des propos inappropriés à propos du poids, ne leur offrent pas la même qualité de soins que celle dispensée aux patients avec un IMC inférieur^{39,43,44}.

Traitant l’obésité comme maladie chronique nécessite une compréhension des causes de la maladie et des

mécanismes qui contrôlent la régulation de la masse grasse, et de dépasser l’idée non fondée que l’obésité est une responsabilité personnelle pouvant être évitée par la maîtrise de soi, notamment en «mangeant moins et bougeant plus»^{42,43,45}.

Les causes de l’obésité: Aspect multifactoriel complexe

En réalité, l’obésité résulte de causes complexes et multifactorielles, notamment⁴⁶:

- **génétiques:** 70 à 80% de notre poids est déterminé par nos gènes,
- **physiologiques:** avec des mécanismes innés du corps pour se protéger de la famine, ce qui rend difficile la perte de poids et son maintien sur le long terme,
- **psychologiques:** certains troubles de la santé mentale, et les médicaments associés, peuvent augmenter l’obésité,

«L’obésité est une maladie chronique, complexe, multifactorielle et récidivante.»

- **mécaniques, de mobilité:** la limitation des mouvements à cause de problèmes de santé augmente la sédentarité et potentiellement l'obésité,
- **du milieu social et économique:** qui empêchent certaines personnes d'accéder à un mode de vie sain,
- **environnementaux:** 20% à 30% de notre poids est influencé par des facteurs environnementaux incluant le marketing alimentaire de nourriture qui a un lien reconnu avec l'obésité, l'urbanisation et la pollution,
- **neuronaux:** liés à un dérèglement du cerveau qui ne contrôle plus correctement la prise alimentaire, la sensation de faim et les dépenses énergétiques pour garder un poids corporel stable, à cause de facteurs biologiques, psychologiques et environnementaux,
- **liés à la stigmatisation:** les personnes vivant avec obésité sont stigmatisées par la société: à l'école, au travail, dans la famille, par les amis, par les professionnels de santé et dans les médias. La stigmatisation augmente l'obésité⁴⁶.

Notre recherche en cours sur l'obésité au Luxembourg:

Dr Hanen Samouda, PhD, chercheur dans le domaine de l'obésité au *Luxembourg Institute of Health*, collabore avec le groupe MOTOR (MOving TOgether) et Dr Chiraz Ghaddhab, MD, PhD, médecin endocrinologue spécialisée en obésité pédiatrique à la *Clinique de l'Obésité Infantile, Kannerklinik, Centre Hospitalier de Luxembourg*, et responsable du projet MOTOR, pour développer un registre de l'obésité pédiatrique qui tiendra compte de la nouvelle définition de l'obésité développée par les équipes canadiennes et adaptées par l'EASO au niveau européen.

Le programme *MOving TOgether* est un réseau national multidisciplinaire de prise en charge des enfants ayant une obésité en partenariat avec plusieurs thérapeutes de la Clinique de l'Obésité Infantile à la Kannerklinik, le Rehazenter, le Service National de Psychiatrie Juvénile (HRS), le Luxembourg Institute of Health et l'Université de Luxembourg.

En collaboration avec Dr Manon Gantenbein, PhD, responsable du *Centre d'Investigation Epidémiolo-*

gique et Clinique (CIEC) et du *Translational Medicine Operations Hub*, au *Luxembourg Institute of Health*, Dr Samouda prépare une étude de validation (essai clinique) d'une application mobile pour la prise en charge personnalisée de l'obésité chez l'adulte, pour le compte du groupe Naluri, (<https://www.naluri.life/>), une compagnie qui travaille sur l'amélioration de la santé physique et mentale, en utilisant la santé numérique. Le groupe Naluri a son siège à Singapour, et depuis peu, une filiale à Luxembourg.

Au *Luxembourg Institute of Health* et en collaboration avec une équipe de recherche et développement, Dr Samouda, PhD, et Dr Jérémie Langlet, PhD, Business Developer, ont développé un Calculateur de graisse viscérale accessible en ligne aux professionnels de santé, patients et grand public pour évaluer la graisse viscérale, facteur de risque majeur de plusieurs maladies chroniques: visceralfatcalculator.lih.lu.

«*Nous avons besoin d'agir ensemble pour faire reconnaître l'obésité comme maladie chronique multifactorielle, traiter les personnes vivant avec obésité avec respect et faire avancer la recherche dans ce domaine.*», conclut le Dr Hanen Samouda. ■



Dr Hanen Samouda, PhD
Chercheur, Epidémiologie Clinique,
Expertise en Obésité et Composition
Corporelle.
Luxembourg Institute of Health.



Dr Chiraz Ghaddhab, MD, PhD
Médecin endocrinologue pédiatre,
Spécialisée en Obésité Pédiatrique.
*Kannerklinik, Centre Hospitalier de
Luxembourg.*



Dr Manon Gantenbein, PhD
Responsable du Centre d'Investigation
Epidémiologique et Clinique (CIEC).
Luxembourg Institute of Health.

Références

- 1 WHO. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>. 2021.
- 2 Lobstein T, Brinsden H. Atlas of childhood obesity. London: World Obesity Federation. 2019.
- 3 Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022.
- 4 Gouvernement.lu. Journée mondiale de lutte contre l'obésité. https://gouvernement.lu/fr/actualites/toutes_actualites/communiqués/2021/03-mars/03-journee-mondiale-lutte-obesite.html. 03.03.2021.
- 5 Obésité Canada. L'obésité chez l'adulte: lignes directrices de pratique clinique. <https://obesitycanada.ca/fr/designesdirectrices/> 2021.
- 6 Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020; 192: E875-E91.
- 7 Johnston BC, Merdad R, Sherifali D, Kebbe M, Birken CS, Buchholz A, et al. Updating the Canadian clinical practice guideline for managing pediatric obesity: a protocol. *CMAJ Open*. 2022; 10: E155-E64.
- 8 Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320: 1240-3.
- 9 Hunter GR, Snyder SW, Kekes-Szabo T, Nicholson C, Berland L. Intra-abdominal adipose tissue values associated with risk of possessing elevated blood lipids and blood pressure. *Obes Res*. 1994; 2: 563-8.
- 10 Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, Koda K, Uchida N, Nakane T, et al. Threshold values of visceral fat measures and their anthropometric alternatives for metabolic derangement in Japanese obese boys. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26: 208-13.
- 11 Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, Greenway FL, Johnson WD, Newton RL, et al. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19: 402-8.
- 12 Samouda H, Dutour A, Chaumoitte K, Paniel M, Dutour O, Dadoun F. VAT=TAAT-SAAT: innovative anthropometric model to predict visceral adipose tissue without resort to CT-Scan or DXA. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21: E41-50.
- 13 Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Anthropometrically predicted visceral adipose tissue and blood-based biomarkers: a cross-sectional analysis. *Eur J Nutr*. 2018; 57: 191-98.
- 14 Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Anthropometrically-predicted visceral adipose tissue and mortality among men and women in the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Am J Hum Biol*. 2017; 29.
- 15 Samouda H, De Beaufort C, Stranges S, Van Nieuwenhuysen JP, Dooms G, Keunen O, et al. Subtraction of subcutaneous fat to improve the prediction of visceral adiposity: exploring a new anthropometric track in overweight and obese youth. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18: 399-404.
- 16 Ruiz-Castell M, Samouda H, Bocquet V, Fagherazzi G, Stranges S, Huiart L. Estimated visceral adiposity is associated with risk of cardiometabolic conditions in a population based study. *Sci Rep*. 2021; 11: 9121.
- 17 Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33: 289-95.
- 18 Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ*. 2011; 183: E1059-66.
- 19 Kuk JL, Ardern CI, Church TS, Sharma AM, Padwal R, Sui X, et al. Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011; 36: 570-6.
- 20 Hadjiyannakis S, Buchholz A, Chanoine JP, Jetha MM, Gaboury L, Hamilton J, et al. The Edmonton Obesity Staging System for Pediatrics: A proposed clinical staging system for paediatric obesity. *Paediatr Child Health*. 2016; 21: 21-6.
- 21 Vos RC, Huisman SD, Houdijk EC, Pijl H, Wit JM. The effect of family-based multidisciplinary cognitive behavioral treatment on health-related quality of life in childhood obesity. *Qual Life Res*. 2012; 21: 1587-94.
- 22 Kang NR, Kwack YS. An Update on Mental Health Problems and Cognitive Behavioral Therapy in Pediatric Obesity. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020; 23: 15-25.
- 23 Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381: 637-46.
- 24 Novo Nordisk. Saxenda® (liraglutide) injection 3 mg. Highlights of prescribing information. <https://www.novo-pi.com/saxenda.pdf>. Revised: 12/2021.
- 25 Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2117-28.
- 26 Israeli H, Degtjarik O, Fierro F, Chunilal V, Gill AK, Roth NJ, et al. Structure reveals the activation mechanism of the MC4 receptor to initiate satiation signaling. *Science*. 2021; 372: 808-14.
- 27 Markham A. Setmelanotide: First Approval. *Drugs*. 2021; 81: 397-403.
- 28 Czepl KS, Perez NP, Campoverde Reyes KJ, Sabharwal S, Stanford FC. Pharmacotherapy for the Treatment of Overweight and Obesity in Children, Adolescents, and Young Adults in a Large Health System in the US. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 290.
- 29 Singhal V, Sella AC, Malhotra S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current evidence and landscape. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021; 28: 55-63.
- 30 Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, Ralston S, Sandate J, Qualls C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract*. 2006; 12: 18-28.
- 31 Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293: 2873-83.
- 32 Girardin CM, Schwitzgebel VM. [Diabetes type 2 in pediatrics: diagnosis and management]. *Rev Med Suisse*. 2007; 3: 1001-5.
- 33 Soliman A, De Sanctis V, Alaaraj N, Hamed N. The clinical application of metformin in children and adolescents: A short update. *Acta Biomed*. 2020; 91: e2020086.
- 34 Lashen H. Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010; 1: 117-28.
- 35 Kuhnen P, Biebertmann H, Wiegand S. Pharmacotherapy in Childhood Obesity. *Horm Res Paediatr*. 2021; 239-54.
- 36 Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92: 251-65.
- 37 Haute Autorité de Santé. Chirurgie de l'obésité pour les moins de 18 ans. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2621051/fr/chirurgie-de-l-obesite-pour-les-moins-de-18-ans. 30 mars 2016, France.
- 38 Brown RE, Sharma AM, Ardern CI, Mirdamadi P, Mirdamadi P, Kuk JL. Secular differences in the association between caloric intake, macronutrient intake, and physical activity with obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2016; 10: 243-55.
- 39 Puhl RM, Brownell KD. Confronting and coping with weight stigma: an investigation of overweight and obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14: 1802-15.
- 40 World Obesity Federation. Weight Stigma. [Weight Stigma | World Obesity Federation](https://www.worldobesity.org/weight-stigma).
- 41 Wu YK, Berry DC. Impact of weight stigma on physiological and psychological health outcomes for overweight and obese adults: A systematic review. *J Adv Nurs*. 2018; 74: 1030-42.
- 42 Puhl R. Stigmatisation de l'obésité: causes, effets et quelques solutions pratiques. *DiabetesVoice*. Volume 54. Numéro 1. <https://eurobesitas.org/wp-content/uploads/2020/12/stigmatisation-de-l-obesite-causes-effets-et-quelques-solutions-2.pdf>. Mars 2009
- 43 Arora M, Barquera S, Farpour Lambert NJ, Hassell T, Heymsfield SB, Oldfield B, et al. Stigma and obesity: the crux of the matter. *Lancet Public Health*. 2019; 4: e549-e50.
- 44 Phelan SM, Burgess DJ, Yeazel MW, Hellerstedt WL, Griffin JM, van Ryn M. Impact of weight bias and stigma on quality of care and outcomes for patients with obesity. *Obes Rev*. 2015; 16: 319-26.
- 45 Berthoud HR, Munzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*. 2017; 152: 1728-38.
- 46 EASO, Obesity Canada. Obésité: Une maladie du cerveau? https://obesitycanada.ca/wp-content/uploads/2020/11/EASO_IG_FRENCH-v3-1.pdf. 2021.

Affiliations:

1. Department of Precision Health, Luxembourg Institute of Health.
2. Endocrinologie pédiatrique. Clinique de l'Obésité Infantile, Kannerklinik, Centre Hospitalier de Luxembourg, Centre Hospitalier du Luxembourg
3. Centre d'Investigation Épidémiologique et Clinique (CIEC). Translational Medicine Operations Hub, Luxembourg Institute of Health.



taltz™
(ixekizumab)



olumiant®
(baricitinib) tablets

Lilly

Update en diabétologie

Le 23 février, la Société Luxembourgeoise de Diabétologie invitait le corps médical à une soirée «update en diabétologie». Pour l'occasion, trois orateurs se partageaient l'affiche à l'auditoire de l'Hôpital Kirchberg: le Dr Maria Galletta, le Dr Michael Witsch et le Dr Roger Wirion.



Dr Anne-Marie Bilas
pour Semper Luxembourg

Douce grossesse

DR MARIA GALLETTA



Tel est le joli titre que le Dr Maria Galletta avait choisi de donner à sa présentation sur le diabète gestationnel. L'incidence de l'hyperglycémie chez la femme enceinte varie fortement selon les populations et les pays. Qu'en est-il au Luxembourg?

En Norvège, par exemple, la prévalence atteint 20% alors qu'au Luxembourg, elle est estimée à 5,7%. Dans notre pays, un dépistage systématique a lieu entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée (SA) par la réalisation d'une HGPO (prise orale de 75 g de glucose), et le diagnostic de diabète gestationnel est posé en présence d'une seule valeur pathologique de la réponse glycémique: ≥ 92 mg/dl à jeun, ≥ 180 à la 1^{re} heure ou ≥ 153 à la 2^e heure.

L'hyperglycémie se manifeste généralement vers la fin du 2^e trimestre et au 3^e trimestre de grossesse et est due à une insulino-résistance secondaire à des hormones placentaires telles que le TNF α , l'hormone de croissance, la progestérone ou encore le cortisol.

Les facteurs de risque ont été déterminés: surpoids et obésité maternelle,

âge > 35 ans, antécédents familiaux de diabète (parents, fratrie) et antécédents personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie (naissance d'un enfant de plus de 4 kg).

Certaines ethnies sont également prédisposées: les hispaniques, africaines et asiatiques sont plus fréquemment touchées. En présence de ces facteurs de risque, un dépistage plus précoce devrait avoir lieu, dès le 1^{er} trimestre de grossesse, par simple dosage de la glycémie à jeun.

Importance d'un diagnostic précoce

Pour la future mère, l'hyperglycémie non contrôlée augmente le risque de prééclampsie et de césarienne. Par ailleurs, un diabète gestationnel majorant le risque d'un représenter un lors d'une grossesse ultérieure de 30

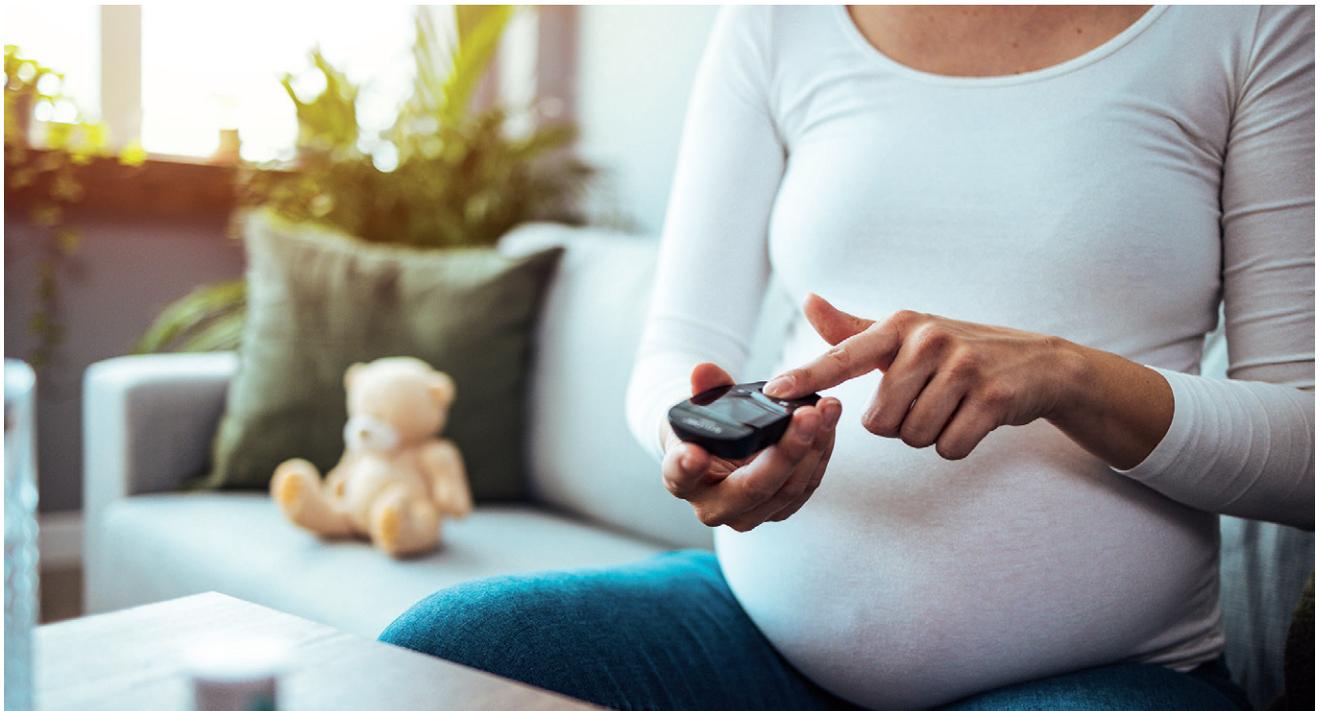
à 84%, multiplie par un facteur 7 le risque de développer un diabète de type 2, soit dans le post-partum (5 à 14% des cas), soit plus tard (jusqu'à 25 ans).

Le diabète gestationnel augmente aussi le risque de syndrome métabolique de 2 à 5 fois et le risque de maladie cardiovasculaire de 1,7 fois.

Pour l'enfant, l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie peuvent être responsables de macrosomie, de complications cardiaques, d'une hypoxémie chronique et d'un score d'Appgar bas. Le développement des cardiomyocytes fœtaux est perturbé (modification en nombre et en taille), pouvant aboutir à une cardiomyopathie, essentiellement par hypertrophie du septum interventriculaire, cause de mortalité néonatale.

Cette anomalie se normalise seulement vers l'âge de 7 ou 8 ans. L'hypoxémie chronique entraîne une polyglobulie (augmentation de l'érythropoïétine fœtale), un risque de troubles rythmiques, d'acidose du sang du cordon ou encéphalopathie.

La macrosomie concerne presque 4,5% des enfants de mère avec diabète gestationnel, majorant le risque de dystocie des épaules lors de l'ac-



couchement, doublant le risque d'un score d'Apgar < 4 pour les bébés entre 4,5 et 5 kg, le multipliant par 6 si le poids est > 5 kg. Elle triple le risque de problème respiratoire à la naissance: détresse respiratoire, tachypnée transitoire voire hypertension pulmonaire, notamment par déficit de surfactant en cas de diabète maternel mal équilibré.

L'hypoglycémie néonatale (< 47 mg/dl) est une autre complication de l'hyperinsulinisme ; elle est plus fréquente en cas de macrosomie et est associée aux hyperglycémies maternelles des 2^e et 3^e trimestres.

Objectif «mode de vie»

Les règles hygiéno-diététiques, à savoir régime nutritionnel et activité physique, sont les piliers du traitement. L'apport calorique recommandé se situe entre 25 et 35 kcal/kg/j et doit être personnalisé, prenant en compte le poids initial, la prise de poids durant la grossesse et les habitudes alimentaires. Si la restriction calorique est recommandée en cas d'obésité, elle ne

peut être inférieure à 1600 kcal/j afin d'éviter la formation de corps cétoniques.

Les hydrates de carbone représentent 40 à 50% de l'apport total, les fibres et les hydrates de carbone à index glycémique faible ayant un intérêt pour le contrôle glycémique.

L'apport glucidique sera réparti en 3 repas + 2 ou 3 collations. L'activité physique sera recommandée et stimulée, idéalement 30 minutes de marche par jour.

Quand passer à l'insuline?

Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours, l'insulinothérapie est indiquée.

Le plus souvent, on aura recours à une injection d'insuline basale complétée par des corrections en insuline rapide lors des repas.

Bien que les études sur la metformine et le glibenclamide soient rassurantes, les antidiabétiques oraux ne sont pas recommandés durant la grossesse par manque de données de sécurité sur le long terme. ■

Que retenir?

1. En présence de facteurs de risque de diabète gestationnel, un dépistage devrait avoir lieu dès le 1^{er} trimestre de grossesse, par mesure de la glycémie à jeun.
2. Le contrôle glycémique permet d'éviter les multiples complications maternelles et fœtales, notamment la macrosomie et ses conséquences.
3. En cas de diabète gestationnel confirmé, la prise en charge repose sur le respect de règles nutritionnelles et l'activité physique quotidienne.
4. Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints au J 7-10, une insulinothérapie est initiée. A ce jour, les ADO ne sont pas recommandés durant la grossesse.

Les diabètes monogéniques

DR MICHAEL WITSCH



L'objectif de cet exposé est clair: il vise à encourager chacun d'entre nous à entamer une revue critique de notre patientèle souffrant de diabète. Car parmi les diabétiques de type 1 ou de type 2 que nous suivons, il est probable que certains relèvent d'un autre sous-type de diabète dont il existe de très nombreuses formes. Poser le bon diagnostic de sous-type permet le meilleur traitement et peut véritablement changer la vie de ces patients, il ne s'agit pas seulement d'un défi intellectuel.

Les diabètes monogéniques (autrefois appelés MODYs, pour *Maturity onset diabetes of the young*) constituent un groupe hétérogène de diabètes représentant 2 à 5% de l'ensemble des diabètes.

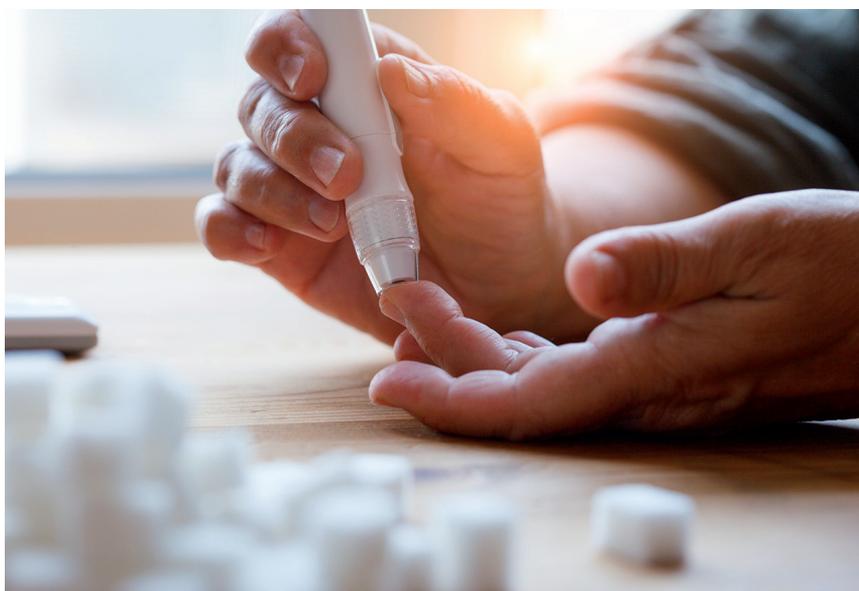
Leurs caractéristiques cliniques (diagnostic posé avant l'âge de 25 ans, chez un patient non-obèse, en l'absence d'auto-anticorps et à transmission autosomique dominante) ne permettent cependant que d'en dépister la moitié.

Le groupe SWEET, auquel collabore le CHL, est un réseau visant l'amélioration du diagnostic et des soins aux enfants et adolescents diabétiques; il permet le partage et la comparaison de données issues des 4 coins du monde ainsi que des recherches multicentriques aboutissant à l'avancée des connaissances. La base de données est composée pour 93,5% de diabétiques de type 1, 3,1% de type 2 et 3,3% d'autres types, soit environ 3200 patients.

Le Luxembourg n'est pas en reste avec plus de 51 patients inscrits dans cette catégorie (14 MODY2, 3 MODY3, 2 MODY5, 1 MODY9...). Si on cherche, on trouve...

L'exemple du MODY2

Il représente 22% des diabètes monogéniques et est lié à une mutation de la glucokinase, le «capteur de glucose» des cellules bêta du pancréas.



La glycémie à jeun est systématiquement légèrement trop élevée, de même que l'HbA1c (souvent de l'ordre de 6,5%, ne dépassant pas 8%).

Il est asymptomatique, présente un risque négligeable de complications microvasculaires et n'est pas progressif. Un traitement, qu'il s'agisse d'ADO ou d'insuline, ne modifie pas les paramètres glycémiques ni son évolution.

Il ne partage aucune caractéristique clinique ou biochimique avec les diabètes de type 1 ou 2, au point que la question se pose de savoir s'il s'agit d'un «vrai» diabète, avec toutes les conséquences psychologiques et sociales (assurances, crédits, travail...) que ce diagnostic entraîne.

L'enjeu: éviter une thérapie inutile

En cas de MODY2, poser le bon diagnostic permet d'éviter une thérapie inutile. Le diagnostic est le plus souvent posé à l'âge pédiatrique, pouvant, à l'occasion, conduire à corriger l'étiquette de diabète de type 2 chez un parent.

La grossesse est également une période de diagnostic et toute femme présentant une glycémie à jeun > 100 avec un BMI normal justifie de tester la glucokinase.

La situation est en effet particulière: si le fœtus présente lui-même un MODY2, aucune complication n'est à craindre. Par contre, s'il n'a pas hérité de la mutation, il subira les consé-



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

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



PC-BE-102755-03/2022

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Spiolto® Respimat® 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/inhalation, solution à inhaler **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La dose délivrée est de 2,5 microgrammes de tiotropium (sous forme de bromure monohydraté) et 2,5 microgrammes d'olodaterol (sous forme de chlorhydrate) par bouffée. La dose délivrée est la quantité disponible pour le patient après le passage à travers l'embout buccal. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à inhaler. Solution à inhaler limpide et incolore. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Spiolto Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec l'inhalateur Respimat. Une dose médicamenteuse correspond à 2 bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat. **Adultes** La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium et de 5 microgrammes d'olodaterol, soit deux bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat une fois par jour, à heure fixe. Ne pas dépasser la posologie recommandée. **Sujets âgés** Spiolto Respimat peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. **Insuffisance hépatique et insuffisance rénale** Spiolto Respimat contient du tiotropium qui est éliminé majoritairement par voie rénale et de l'olodaterol qui est métabolisé majoritairement par le foie. **Insuffisance hépatique** En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale** En cas d'insuffisance rénale, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min) voir les rubriques 4.4 et 5.2. du Résumé des Caractéristiques du Produit. Spiolto Respimat contient de l'olodaterol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiolto Respimat dans la population pédiatrique (moins de 18 ans). **Mode d'administration** Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra montrer au patient comment utiliser l'inhalateur. Mode d'emploi : voir le « Résumé des Caractéristiques du Produit ». **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Antécédent d'hypersensibilité à l'atropine ou à ses dérivés, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité Un grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium ou aux propriétés β2-adrénergiques de l'olodaterol, les substances de Spiolto Respimat. **Tableau résumé des effets indésirables** Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) observés dans le groupe tiotropium 5 microgrammes/olodaterol 5 microgrammes (5 646 patients), regroupés à partir de 8 études cliniques conduites en groupes parallèles contrôlées contre comparateur actif ou placebo, incluant des patients présentant une BPCO, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 et 52 semaines. Les effets indésirables rapportés dans tous les essais cliniques avec Spiolto Respimat sont présentés ci-dessous par classe de système organe. Tous les effets indésirables rapportés antérieurement avec une des substances sont également inclus. La fréquence est définie selon la classification conventionnelle : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes Infections et infestations** Effet indésirable Rhinopharyngite Fréquence Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Troubles du métabolisme et de la nutrition** Effet indésirable Déshydratation Fréquence Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Affections du système nerveux** Effet indésirable Sensations de vertige Fréquence Peu fréquent **Effet indésirable** Insomnie Fréquence Rare **Effet indésirable** Céphalées Fréquence Peu fréquent **Classe de systèmes d'organes Affections oculaires** Effet indésirable Vision trouble Fréquence Rare **Effet indésirable** Glaucome Fréquence Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Augmentation de la pression intraoculaire Fréquence Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Affections cardiaques** Effet indésirable Fibrillation auriculaire Fréquence Rare **Effet indésirable** Tachycardie Fréquence Peu fréquent **Effet indésirable** Palpitations Fréquence 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** Pharyngite Fréquence Rare **Effet indésirable** Epistaxis Fréquence Rare **Effet indésirable** Bronchospasme Fréquence Rare **Effet indésirable** Sinusite Fréquence Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Affections gastro-intestinales** Effet indésirable Sécheresse buccale Fréquence Peu fréquent **Effet indésirable** Constipation Fréquence Rare **Effet indésirable** Candidose oropharyngée Fréquence Rare **Effet indésirable** Gingivite Fréquence Rare **Effet indésirable** Nausées Fréquence Rare **Effet indésirable** Occlusion intestinale Iléus paralytique Fréquence Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Dysphagie Fréquence Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Reflux gastro-œsophagien Fréquence Fréquence indéterminée **Effet indésirable** 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-œdème (œdème de Quicke) Fréquence Rare **Effet indésirable** Urticaire Fréquence Rare **Effet indésirable** Prurit Fréquence Rare **Effet indésirable** Réaction anaphylactique Fréquence Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Eruption cutanée Fréquence Rare **Effet indésirable** Infection cutanée/ulcération cutanée Fréquence Fréquence indéterminée **Effet indésirable** Sécheresse cutanée Fréquence Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Affections musculo-squelettiques et systémiques** Effet indésirable Arthralgie Fréquence Rare **Effet indésirable** Douleurs dorsales¹ Fréquence Rare **Effet indésirable** Gonflement articulaire Fréquence Rare **Classe de systèmes d'organes Affections du rein et des voies urinaires** Effet indésirable Rétention urinaire Fréquence Rare **Effet indésirable** Infection urinaire Fréquence Rare **Effet indésirable** Dysurie Fréquence Rare ¹ Effet indésirable rapporté avec Spiolto Respimat mais pas avec les substances prises séparément. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Spiolto Respimat associe les propriétés anticholinergiques et β2-adrénergiques de ses composants le tiotropium et l'olodaterol. **Profil d'effets indésirables des anticholinergiques** Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, l'effet indésirable lié aux effets anticholinergiques le plus fréquemment observé était la sécheresse buccale avec environ 1,3% des patients traités par Spiolto Respimat et respectivement 2,7% et 1% des patients dans les groupes tiotropium 5 microgrammes et olodaterol 5 microgrammes. La sécheresse buccale a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients sur 4.968 (0,04%) traités par Spiolto Respimat. Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. **Profil d'effets indésirables des agonistes β-adrénergiques** Olodaterol, une des substances de Spiolto Respimat appartient à la classe thérapeutique des agonistes β-adrénergiques de longue durée d'action. De ce fait, l'apparition d'autres effets indésirables liés à la classe des agonistes β-adrénergiques non listés ci-dessus doit être prise en compte, par exemple, arythmie, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique. **Autres populations particulières** L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.afmps.be / e-mail: adversedrugreactions@fago-afmps.be **Luxembourg** Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg Tél.: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2479 5615 - E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu **Ou Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy** Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax: (+33) 3 83 65 61 33 - E-mail : crpv@chru-nancy.fr **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE475093 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2020.

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.cbip.be mars 2022

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

ABRÉVIATION : BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive.

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

Notre partenaire dans le domaine des maladies chroniques



quences de l'hyperglycémie maternelle avec toutes ses complications et risque de macrosomie.

L'intérêt de réaliser un caryotype fœtal est alors réel. A défaut, le suivi rapproché traquera les signes de macrosomie débutante qui confirmeraient l'absence de mutation fœtale et imposeraient une insulinothérapie à très haute dose.

Le MODY3 ou HNF1A (*Hepatic Nuclear Factor 1 alpha*) est la forme clinique la plus courante de MODY. Le profil typique est le jeune, mince, présentant des hyperglycémies sévères comme dans le diabète de type 1. Contrairement au MODY2, le MODY3 s'aggrave avec l'âge et présente d'importantes complications microvasculaires avec maladie cardiovasculaire précoce et réduction de l'espérance de vie de 14 ans.

Le traitement est requis et fera appel en première intention aux sulfony-

Que faut-il retenir?

Les critères cliniques ne permettent de dépister que la moitié des diabètes monogéniques. Il ne faut pas hésiter à remettre un diagnostic en question lorsqu'apparaissent certains arguments: ce sera le cas chez le jeune diabétique de type 1 sans auto-anticorps ou avec c-peptide plusieurs années après le diagnostic, chez l'adulte diabétique de type 2 dont le diagnostic a été posé avant l'âge de 30 ans, ou encore lors d'un diabète gestationnel ne répondant pas à l'augmentation progressive des doses d'insuline. Les calculateurs de probabilité existent (en ligne) et sont utiles pour intégrer les données; ils améliorent les diagnostics.

Il ne faut cependant pas perdre de vue qu'un diabète monogénique ne protège pas, sur le long terme, de développer un diabète plus «classique», avec des conséquences et des indications thérapeutiques différentes. Comme pour toute pathologie, l'évaluation doit rester critique tout au long du suivi du patient.

lurées auxquelles ce type de diabète est particulièrement sensible (y réagit 4 fois mieux que le diabète de type 2, la prise de 5 mg de glibenclamide permettant souvent une chute de 5% de l'HbA1c).

Le diabète néonatal KCNJ11, sera lui aussi traité préférentiellement par les sulfonylurées qui permettront l'arrêt de l'insuline dans 90% des cas, avec amélioration du contrôle glycémique. ■

Traitements adjuvants de l'obésité

DR ROGER WIRION



L'obésité touche aujourd'hui tous les continents et peut concerner jusqu'à 20 à 30% des populations. Elle est liée à des complications qui interfèrent directement non seulement avec la qualité de vie mais aussi avec la durée de vie. Si nous avons aujourd'hui 80% de chances de vivre à 70 ans, ces chances sont réduites à 60% en cas de BMI > 35 kg/m² et de moitié lorsqu'il dépasse 40 kg/m².

L'obésité est une maladie progressive dont les multiples conséquences métaboliques et cardiovasculaires peuvent être améliorées voire supprimées lors d'une perte de poids persistante. Les interventions pour réduire l'obésité visent à diminuer les risques qui lui sont liés.

Une réduction de poids de 5% a déjà un impact sur l'HTA et l'hyperglycémie. Entre 5 et 10%, la perte de poids a un effet sur la prévention du diabète de type 2, la stéatose, les ovaires

polykystiques et la dyslipémie. Au-delà de 10%, le risque cardiovasculaire global diminue, de même que celui du reflux gastro-œsophagien et de gonarthrose et au-delà de 15% de perte de poids, on assiste à des rémissions de diabète de type 2 et à un impact direct sur la mortalité cardiovasculaire.

Les interventions visant à diminuer le poids relèvent de diverses modalités: un mode de vie «sain» (alimentation et activité physique), les médicaments et la chirurgie bariatrique.

L'intervention sur le mode de vie donne de bons résultats lorsqu'elle est effectivement appliquée. Pour beaucoup, elle reste cependant un défi, d'autant plus difficile à relever que l'obésité est sévère. Et même si l'on assiste à une perte réelle du poids, après quelques années, force est de constater que les patients ont généralement retrouvé leur poids d'origine, voire un poids supérieur. Ceci n'est pas seulement dû à un arrêt de la mise en application des nouvelles habitudes: il existe une adaptation métabolique empê-

chant la poursuite de la perte de poids malgré la même restriction. A l'instar de l'«économie» des kcal par l'organisme, le statut hormonal s'adapte: les hormones de la faim augmentent, celles de la satiété diminuent... A long terme, l'échec est malheureusement souvent au rendez-vous. Différents outils de soutien, tels que le NHS anglais sont actuellement développés et en cours d'évaluation. Ils interviennent tel un coach personnel, connecté via le smartphone et comptent les kcal ingérées et dépensées, rappellent à quelle heure (et comment) manger, bouger...

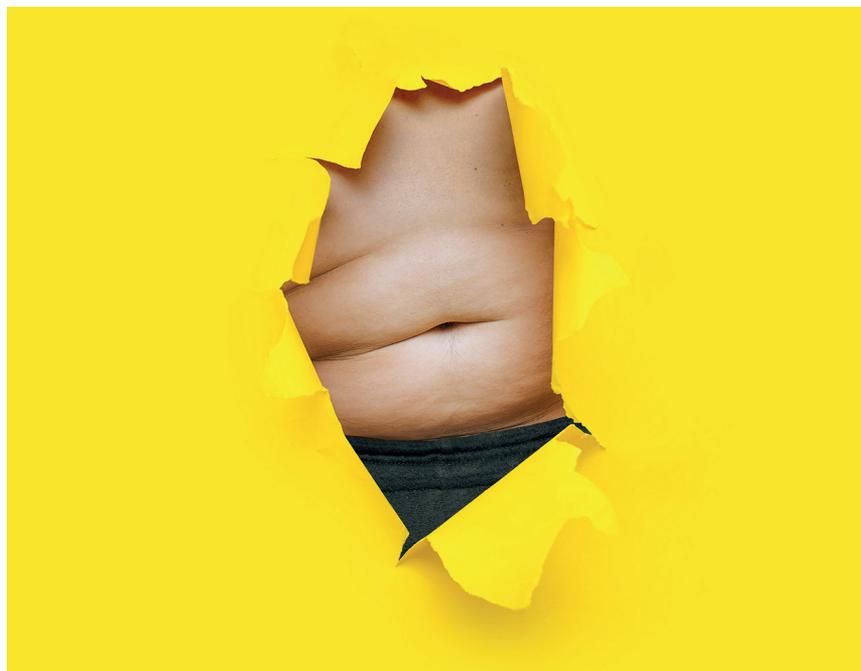
La chirurgie bariatrique est une autre intervention possible, mais est, finalement, peu utilisée, même aux USA. C'est une technique très efficace (pertes de poids de l'ordre de 20%), le restant sur le long terme, avec réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire et cancéreuse. Il n'en reste pas moins qu'il s'agit d'un traitement lourd et n'est donc pas une panacée universelle. Une étude suédoise a par ailleurs montré que malgré la chirurgie bariatrique, sur la courbe de survie, la mortalité, bien qu'améliorée par rapport aux obèses non traités, reste doublée par rapport aux non obèses.

La pharmacothérapie de l'obésité n'est pas récente. Le traitement médicamenteux idéal devrait combiner efficacité sur la perte de poids, maintien de celle-ci à long terme, sécurité à long terme, et réduction des complications liées à l'obésité.

Parmi les médicaments proposés, plusieurs ont présenté des effets indésirables jugés sévères: rimonabant (Acomplia®), lorcaserin (Belviq®), sibutramine (Reductil®), dexfenfluramine (Isoméride®), fenfluramine (Redux®), benfluorex (Mediator®),... ont tous été retirés du marché.

A ce jour, la pharmacopée anti-obésité est faite de

- Qsymia® (phentermine associée au topiramate): médicament réservé



aux adultes, il agit au niveau cérébral en réduisant l'appétit. Parmi ses effets indésirables, on relève de la constipation, des vertiges, une xérostomie, des modifications du goût et des troubles du sommeil. Il est contre-indiqué en cas de glaucome, d'hyperthyroïdie et lors de la grossesse et de l'allaitement.

- Contrave® (bupropion + naltrexone), également réservé aux adultes. Il agit au niveau des neurotransmetteurs pour réduire l'appétit, avec un effet antabuse de la naltrexone. Parmi ses effets indésirables, on relève des troubles du transit (constipation/diarrhée), des vertiges, de la xérostomie, de l'HTA, de la tachycardie, de l'insomnie, des nausées et vomissements. L'activité antidépresseur du bupropion peut induire des idées suicidaires. Le médicament est contre-indiqué en cas d'HTA non contrôlée ou d'épilepsie.
- Xénical® (orlistat) qui inhibe la lipase pancréatique et réduit donc l'absorption intestinale des graisses. Il est autorisé à partir de 18 ans mais régulièrement prescrit chez les enfants dès 12 ans. De par son mode d'action, il provoque flatulences, diarrhée grasse voire incontinence

fécale. De rares cas d'atteinte hépatique ont été décrits.

- Saxenda® (liraglutide) et Wegovy® (semaglutide), deux analogues des récepteurs du Glucagon-like peptide 1 (GLP1-RA). Le 1^{er} est autorisé à partir de 12 ans, le second est réservé aux adultes mais, bien qu'autorisé depuis le 7/1/22 par l'EMA, n'est pas encore disponible. Ils agissent notamment sur les zones cérébrales de régulation de l'appétit. Parmi leurs effets indésirables, on note des nausées et vomissements, de la diarrhée, des douleurs abdominales. Ils pourraient augmenter le risque de pancréatite. Chez l'animal, ils sont associés au cancer médullaire de la thyroïde.

Intérêt des GLP1-RA dans le traitement de l'obésité

Le GLP-1 est un peptide de la famille des incrélines. Il est essentiellement sécrété par les cellules entéro-endocrines de l'estomac en réponse à un repas, mais aussi dans le cerveau. Il trouve des récepteurs notamment au niveau du pancréas (effet sur la sécrétion d'insuline et de glucagon), de l'estomac (ralentit la vidange gastrique, augmentant la durée de réplétion

gastrique et la sensation de satiété) et du cerveau, surtout au niveau des centres hypothalamiques de l'appétit et de la satiété (effet anorexigène central). A ces différents niveaux, il réduit globalement l'apport énergétique. Les GLP1-RA sont utilisés dans le traitement du diabète. Plusieurs études ont apporté des arguments en faveur de leur utilité, à une dose supérieure, dans le traitement de l'obésité.

En 2015, le **liraglutide** (3 mg/j) a été étudié durant 56 semaines chez 2.487 obèses. Il a montré une réduction de 8% du poids initial contre 3% chez les témoins. Parmi les obèses, 63,2% accusaient une perte de poids \geq 5%, chez 33,1%, elle était $>$ 10% et atteignait $>$ 15% chez 14,4% des participants. Une certaine efficacité était maintenue à l'arrêt du traitement mais la poursuite donnait de meilleurs résultats. Le risque de développer un diabète était également réduit, probablement par effet combiné de la perte de poids (et de l'insulinorésistance) et de l'augmentation de l'insulino-sécrétion. Les effets indésirables constatés consistaient en des lithiases vésiculaires, cholécystites aiguës. Des pancréatites ont également été constatées, rarement directement imputables au médicament, le plus souvent sur lithiase cholécystienne. Les nasopharyngites étaient également plus fréquentes dans le groupe traité.

Chez des adolescents avec BMI $>$ 30, une autre étude a montré que le score de déviation standard du BMI avait varié de 0,25 à 0,30 après 56 semaines de traitement et 26 semaines de suivi, sachant qu'il existe un intérêt métabolique à partir de 0,2. La compliance thérapeutique était satisfaisante puisque plus de 80% des membres du groupe traité ont fini l'étude. Malheureusement, à la fin du traitement, les résultats montrent un retour progressif vers les valeurs de départ, laissant craindre que le traitement de l'obésité doive probablement être à envisager comme un traitement «à vie».

Que faut-il retenir?

Une perte de poids significative est liée à la réduction de multiples facteurs de risque cardio-métaboliques et à une amélioration de la qualité de vie. Les GLP1-RA combinés à l'hygiène alimentaire et à l'exercice physique permettent une perte de poids saine, supérieure à chacune des interventions prise isolément. Au Luxembourg, seul le liraglutide, à la dose de 3 mg/j est actuellement disponible dans l'indication du contrôle pondéral chez l'adulte et l'adolescent, en complément d'un régime hypocalorique (chez l'adulte) et d'une alimentation saine. Le sémaglutide à la dose de 2,4 mg/semaine est approuvé dans l'indication de l'obésité ou du surpoids avec au moins une comorbidité liée au poids mais ne sera pas disponible avant 2023. Bien qu'ils perdent du poids, les patients diabétiques maigrissent moins bien que les non diabétiques sous GLP1-RA; la dose optimale pour traiter l'obésité est supérieure à la dose recommandée dans le traitement du diabète.

Enfin, une 3^e étude plus récente (2021) chez 195 adultes obèses a montré qu'une fois la perte de poids obtenue, le traitement permet de la maintenir sur le long terme. Après une diète sévère durant 8 semaines leur ayant permis de perdre du poids, les participants ont été randomisés en 4 groupes: placebo + exercice physique (groupe 1), liraglutide 3 mg (groupe 2), liraglutide 3 mg + exercice physique (groupe 3), placebo (groupe 4). A l'issue de la période d'observation (1 an), le groupe 4 montre une reprise de poids (sous forme de graisse), le groupe 1 finit par reprendre du poids mais la masse grasse diminue de 1,8% (prise de muscle), dans le groupe 2, il y a diminution de la masse grasse et la plupart des participants perdent du poids, et le groupe 3 obtient les meilleurs résultats avec la perte de poids la plus importante et nette diminution de la masse grasse.

Le **sémaglutide** est un GLP1-RA avec une durée de $\frac{1}{2}$ vie de l'ordre d'une semaine. Lors de l'étude Pioneer (traitement du diabète, dose 1mg/semaine), on avait constaté une perte de poids moyenne de 3 à 5 kg. L'étude STEP l'a étudié pour le traitement de l'obésité, en utilisant des doses croissantes toutes les 4 semaines, jusqu'à atteindre 2,4 mg à la 16^e semaine. Le traitement a été poursuivi à cette dose durant 1 an, en complément d'une intervention sur le mode de vie.

Dans STEP1, des adultes obèses non diabétiques ont montré une perte de poids moyenne de 16,9% (vs 2,4% dans le groupe placebo) et 86,4% des patients traités accusaient une perte de poids $>$ 5% (vs 31,5% des patients sous placebo).

STEP2 a étudié l'obésité chez les patients diabétiques non insulino-requérants: sous sémaglutide 2,4 mg, la perte de poids était de 10,6% alors qu'elle était de 7,5% à la dose de 1 mg et de 3,1% dans le bras placebo. Dans STEP3, l'intervention sur le mode de vie a été renforcé par un suivi intensif (12 consultations sur 68 semaines). La perte de poids était en moyenne de 17,6% dans le groupe traité vs 5% dans le groupe placebo et 89,8% des patients traités avaient perdu $>$ 5% de leur poids (vs 50% dans le groupe placebo).

Enfin, STEP4 a examiné le maintien de la perte de poids chez les obèses non diabétiques. A l'issue de la période de traitement ayant permis une perte de poids moyenne de 18,2%, certains patients traités ont switché vers le placebo. Après 20 semaines, les patients ayant poursuivi le traitement accusaient une perte de poids supplémentaire de 8,8% alors que ceux qui étaient passés au placebo avaient repris du poids (+ 6,2% en moyenne). ■

Pour les patients à haut risque CV,

Bousculez le STATU QUO

AVEC

REPATHA®

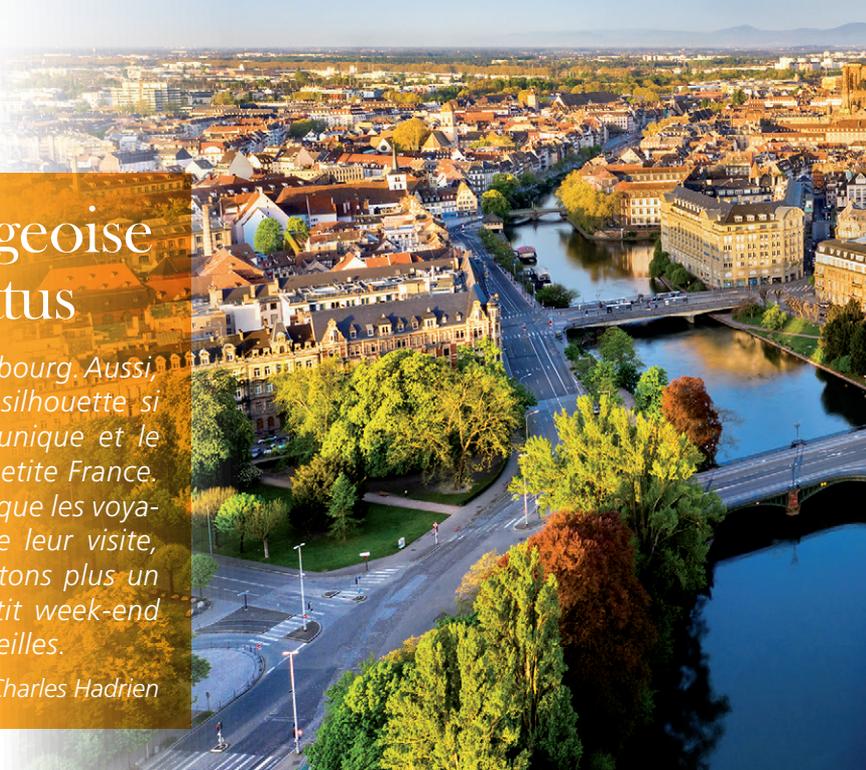
- ↓ Réduire le LDL-C
- ↓ Réduire le risque CV¹

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 thérapies hypolipémiantes 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 thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** Repatha est indiqué chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies 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 clinique 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 reçu une formation adéquate. L'administration d'evolocumab peut également 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) à < 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **Tableau 1. Effets indésirables :** **Infections et infestations :** Fréquent : Grippe, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures. **Affections du système immunitaire :** Fréquent : Hypersensibilité, éruption cutanée ; Peu fréquent : Urticaire. **Affection du système nerveux :** Fréquent : Céphalée. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Rare : Cédème de Quincke. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : Dorsalgie, arthralgie, myalgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : Réactions au site d'injection¹ ; Peu fréquent : Syndrome de type grippal. ¹ 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 à évaluer 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 anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab 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. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ; **Rouanne** Vigilance ; **Avignon** Galilée 5/03 ; **1210 BRUXELLES :** Site internet : www.notifierunefetindesirable.be ; E-mail : adr@atmps.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.

Échappée strasbourgeoise hors des sentiers battus

L'Alsace n'est qu'à un jet de pierre de Luxembourg. Aussi, nous sommes nombreux à connaître la silhouette si caractéristique de sa cathédrale à tour unique et le charme des maisons à colombage de la petite France. Pourtant, la ville regorge d'autres trésors, que les voyageurs d'un jour négligent parfois lors de leur visite, souvent pour un marché de Noël. N'hésitons plus un instant ! Il est temps de planifier un petit week-end pour (re)découvrir Strasbourg et ses merveilles.

Charles Hadrien



Si l'on veut se déplacer de manière éco-responsable, direction la gare de Luxembourg. Le TGV en part tous les jours et rallie la capitale alsacienne en moins de deux heures. Bon à savoir: les départs les moins chers ont généralement lieu en milieu de matinée pour l'aller et dans l'heure de midi pour le retour. Sur place, tout peut se faire à pied ou, en cas de fatigue, avec l'aide du tram.

Même si vous la connaissez déjà, ne manquez pas de repasser devant la cathédrale pour admirer sa façade de pierres roses et son horloge astronomique. C'est au soleil couchant que les couleurs sont les plus chatoyantes. De la cathédrale, vous pouvez déambuler à travers les petites rues jusqu'à la place Kléber.

Là, on prend le temps de parcourir les échoppes des bouquinistes à la recherche d'une pépite à dévorer. Il y en a pour tous les goûts. Ensuite, quelques pas de plus mènent jusqu'à la Petite France, qu'on ne se lasse pas de revoir. C'est depuis la terrasse du



barrage Vauban que la vue sur la ville est la plus belle.

Les institutions européennes et l'orangerie

Si votre dernière visite à Strasbourg remonte à un temps que les moins de vingt ans ne peuvent pas connaître, le quartier européen vaut le détour. Le Parlement européen, achevé à la veille

du troisième millénaire, se visite. Outre son architecture impressionnante, la visite vous permettra d'en apprendre davantage sur le fonctionnement des institutions européennes. Le quartier européen accueille également la Cour européenne des droits de l'homme, le Conseil de l'Europe et, dernier venu, l'Agora.

À deux pas des institutions européennes, le parc de l'Orangerie est le lieu idéal pour une balade au vert... et pour une séance d'observation des cigognes, ce qui ravira les petits et grands enfants. Elles reviennent

«Strasbourg a mis en place de nombreux aménagements pour les cyclistes, rendant la promenade très sûre.»



Redécouvrir le vignoble alsacien

Les vins d'Alsace présentent certaines similarités avec ceux de la Moselle luxembourgeoise. Cela commence par les cépages: Pinot gris, Riesling, Gewurztraminer ou Pinot noir sont utilisés tant sur les coteaux alsaciens que sur les collines luxembourgeoises. Importante région viticole, l'Alsace a cependant longtemps souffert de la réputation de certains de ses vins, dont le taux de sucre résiduel était trop élevé. Il est vrai que la tendance germanique à produire des vins «de méditation» a beaucoup influencé la pratique des viticulteurs alsaciens.

Cette époque nous paraît largement révolue. De nos jours, les vigneron·ne·s n'hésitent plus à produire des vins bien secs, tout en se gardant la possibilité, lorsque la météo de l'année le permet, de vendanger certaines parcelles tardivement pour produire alors des magnifiques vins moelleux. Si vous n'avez pas le temps pour une escapade à travers le vignoble, l'on vous conseille de laisser traîner votre palais du côté de l'Alsace à boire (14 rue du Vingt-Deux Novembre). Ce bar à vins et caviste propose de très belles références uniquement alsaciennes. Petit plus: chaque samedi après-midi, un vigneron alsacien est sur les lieux pour présenter et (surtout !) faire déguster ses vins.

Parmi les producteurs, nous en épinglons deux. Le domaine Gresser, situé à Andlau, produit un excellent Riesling. Le nez présente des notes de silex très prononcées, loin du côté pétrolé parfois dérangeant d'autres vins du même cépage. En bouche, l'attaque est fraîche, avec une belle vivacité et une longueur appréciable. Le Pinot noir de la maison est également sympathique, avec des notes de petits fruits rouges que l'élevage en foudre accompagne sans blesser.

Autre domaine, autres vins. Le domaine Bott-Geyl propose d'abord un très beau crémant. Extra-brut et vinifié sur lies pendant 24 mois à base de Chardonnay, Pinot blanc et Pinot noir, il n'a rien à envier à ses rivaux champenois. En fin de repas, un Gewurztraminer issu du grand cru Sonnenglanz, récolté en vendanges tardives, fera des merveilles. Bon à savoir: les deux vigneron·ne·s produisent toute leur gamme en certification biologique, une tendance qui monte en Alsace.

chaque année en février. Le parc en lui-même ne manque pas de charme et est d'ailleurs un rendez-vous privilégié des habitants. À la belle saison, il est possible de louer une barque et de naviguer sur le plan d'eau. Les enfants

pourront également profiter du petit manège de voitures électriques.

Toujours en-dehors de l'île qui abrite le cœur historique de la ville, une balade par la Neustadt s'impose. Ce quartier,



bâti par les Allemands entre 1870 et la Première Guerre mondiale, abrite d'imposants édifices dans le style germanique impérial, parmi lesquels le théâtre national, la bibliothèque universitaire, le palais du Rhin ou encore le palais universitaire. Il s'agit d'un ensemble architectural particulièrement vaste que l'on ne retrouve plus en Allemagne, en raison des bombardements alliés durant la Seconde Guerre mondiale. À proximité de l'université, un détour par le jardin botanique est également une idée judicieuse.

Au sud du centre historique, cette fois, se trouve la Krutenau. Outre les hospices de Strasbourg, dont les vieilles caves se visitent, le quartier accueille aujourd'hui de nombreux bars et restaurants branchés, des petites boutiques et bon nombre de librairies. Lors de votre promenade, ne manquez pas la rue Sainte-Madeleine et la place du même nom, où demeurent des restes de l'enceinte médiévale. Quelques heures aux bains municipaux permettent de se détendre tout en admirant l'architecture historiciste teintée d'art nouveau du bâtiment. Pour terminer la journée, quoi de plus agréable que de boire un verre sur une des péniches stationnées sur le quai des bateliers, le long de l'III ?



Strasbourg insolite

Pour ceux qui connaissent déjà tout cela, l'insolite château Vodou abrite dans ses salles une collection impressionnante et unique au monde d'objets de cette culture peu connue. Parmi les autres musées, l'on recommande également celui dédié à Tomi Ungerer. Pour une autre curiosité, on se rend le long du canal de la Marne au Rhin, où se trouve une église orthodoxe russe, dont l'architecture vaut le détour. L'intérieur se visite aussi.

Si le beau temps est de la partie, n'hésitez pas à louer un vélo et à explorer les alentours. La formule la plus simple reste de louer un Vélhop pour le tarif

modique de six euros par jour. Cela vous permettra notamment de longer le canal de la Bruche jusqu'à Soultz-les-Bains, pour un trajet verdoyant d'environ cinquante kilomètres aller et retour.

En chemin, n'hésitez pas à casser la croûte au Ravito des Cyclos. On peut également explorer le grand Strasbourg en longeant l'Ill, le canal de la Marne au Rhin ou encore en s'aventurant dans la forêt de Robertsau.

L'avantage: Strasbourg a mis en place de nombreux aménagements pour les cyclistes, rendant la promenade très sûre. Et si vous avez réalisé tout cela... Pourquoi ne pas le faire à nouveau ? ■

Nos bonnes adresses

Parce que la gastronomie est un plaisir que nous hissons au rang d'art, votre serveur a donné de sa personne et trouvé de belles tables où se régaler. N'hésitez surtout pas à réserver bien à l'avance, car chacune d'elles fait salle comble les jours de week-end.

Si vous souhaitez découvrir tout l'éventail de la cuisine alsacienne en une seule soirée, foncez chez *Les Chauvins Père & Fils* (3 rue du Faisan). Ce restaurant décontracté propose des tapas alsaciennes. Une formule idéale pour goûter les harengs à l'alsacienne, les makis de truite du Heimbach ou encore les fleischkichele façon mini-burger. La nourriture est goûteuse et les prix modiques. Si, comme nous, vous avez un coup de cœur, vous pourrez acheter le livre de recettes publié par le patron et tenter de les reproduire à la maison.

L'Alsace est également une terre fromagère, connue notamment pour son Munster, qui se fait sentir avant d'être vu. Pour les amateurs, c'est à *La Cloche à Fromage* qu'il faut se rendre (27 rue des Tonneliers). En entrant, l'imposante cloche impressionne. Elle abrite environ 90 fromages différents et a valu au restaurant une mention dans le Guinness des records de 1989. Vous aurez le choix entre des fondues ou raclettes, ainsi qu'un éventail de plateaux selon la gamme de fromages que vous souhaitez explorer. L'on vous recommande tout particulièrement la fondue à l'ail des ours, flambée au Génépi.

Les aficionados de bistronomie peuvent se rendre les yeux fermés au *Bistrot Coco* (8 rue de l'Écurie) ou au *Banquet des Sophistes* (5 rue d'Austerlitz). Le premier propose un menu en quatre ou six services, à base de produits de saison. Au Banquet, le menu dégustation en six services sublime les textures et marie habilement les produits traditionnels avec des ingrédients du monde. Le chef semble aimer les accords terre et mer. Petit plus pour la sélection de vins, qui voyage à travers toute la France.

Enfin, pour se reposer après une journée bien chargée, on vous recommande *l'Hôtel du Dragon* (12 rue du Dragon). Situé à cinq minutes à pied du centre historique, il dispose d'un parking privé fermé. L'ancienne bâtisse a été rénovée et décorée avec beaucoup de goût. Le buffet petit-déjeuner est également de qualité



Les Chauvins Père & Fils



Banquet des Sophistes



La Cloche à Fromage

Voici la dernière innovation de Voltaren Emulgel Forte 2%

Pour faciliter la vie de vos patients souffrant
de douleurs articulaires de la main



Pourquoi recommander Voltaren Emulgel Forte 2% gel à vos patients souffrant de douleurs articulaires de la main ?

- **Effet cliniquement prouvé¹** avec une **posologie simple ; deux fois par jour²⁻⁴**
- Contient un activateur de perméation (alcool oléyle) qui permet une pénétration jusqu'à **trois fois plus importante** à travers la peau^{5,6}
- Faible absorption systémique, pour un **risque moindre d'effets secondaires systémiques par rapport aux AINS oraux^{6,7}**
- Maintenant encore **plus intuitif, plus facile à ouvrir et préféré par les patients, sans augmentation de prix¹**

12h

Posologie simple:
2x/jour

DENOMINATION DU MEDICAMENT Voltaren Emulgel Forte 2% gel **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un gramme de Voltaren Emulgel Forte 2% gel contient 23,2 mg diéthylammonium diclofénac ce qui correspond à 20mg diclofénac sodique. Excipients à effet notoire : propylène glycol (E 1520) (50mg/g gel), butylhydroxytoluène (E 321) (0,2mg/g gel). **FORME PHARMACEUTIQUE** Gel Gel blanc à presque blanc, souple, homogène et crémeux. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques Adultes et adolescents de 14 ans et plus :** Traitement local symptomatique en cas de : - inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations ; - formes localisées de rhumatisme abarticulaire telles que tendovaginite, syndrome épaule-main, bursite, périarthropathies Seulement les adultes (de 18 ans et plus) : Traitement local symptomatique en cas de : - affections rhumatismales inflammatoires localisées telles que poussées inflammatoires d'arthrose au niveau des articulations périphériques. Posologie et mode d'administration Posologie : Adultes et adolescents de 14 ans et plus : Voltaren Emulgel Forte devrait être appliqué toutes les 12 heures (de préférence matin et soir) sur la zone à traiter. Selon l'étendue de la zone à traiter : 2-4 g (quantité équivalente entre la taille d'une cerise et une noix) de Voltaren Emulgel Forte est suffisant pour traiter une superficie d'environ 400-800 cm². Durée du traitement : La durée du traitement dépend de l'indication et de la réponse clinique. • Pour une inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations et des formes localisées de rhumatisme abarticulaire : la durée du traitement ne dépassera pas 2 semaines, sans avis médical. • Pour les maladies rhumatismales inflammatoires localisées (seulement les adultes de 18 ans et plus) : la durée du traitement ne dépassera pas 3 semaines, sans avis médical. Lorsque Voltaren Emulgel Forte est utilisé sur prescription médicale pour l'une des indications ci-dessus, le patient doit consulter son médecin si les symptômes ne se sont pas améliorés ou s'ils se sont détériorés après 1 semaine. Population pédiatrique Enfants et adolescents de moins de 14 ans : Voltaren Emulgel Forte est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 14 ans (voir aussi « contre-indication »). Adolescents de 14 ans et plus : Il est recommandé que le patient ou ses parents consulte/consultent un médecin si ce médicament est requis plus longtemps qu'une semaine pour réduire la douleur ou si les symptômes s'aggravent. Patients âgés (plus de 65 ans) La dose habituelle peut être utilisée. Mode d'administration Voie transdermique uniquement. Voltaren Emulgel Forte doit être frotté doucement. Après l'application, les mains doivent être essuyées avec un papier absorbant à moins que les mains soient la zone à traiter, et après se laver les mains. Le papier absorbant doit être jeté à la poubelle après usage. Les patients devraient attendre que Voltaren Emulgel Forte sèche avant de se doucher ou de prendre un bain. Contreindications - Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients ou à l'acide acétylsalicylique et à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. - Voltaren Emulgel Forte ne sera pas appliqué chez les patients chez qui l'ingestion d'acide acétylsalicylique, ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien a été suivie d'asthme, d'angioedème, d'urticaire ou de rhinite aiguë (en raison de l'existence d'une allergie croisée). -Ne pas appliquer sur une peau endommagée. - Ne pas utiliser pendant le dernier trimestre de la grossesse. - L'usage chez les enfants et les adolescents de moins de 14 ans est contre-indiqué. Effets indésirables Les effets indésirables sont classés par leur fréquence, les plus fréquents en premier, avec la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100); rare (≥ 1/10.000, < 1/.000); très rare (< 1/10.000) y compris les cas isolés, fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée avec les données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Infections et infestations : Très rare : rash pustuleux Affections du système immunitaire : Très rare : allergie (y compris des urticaires), angioedème, bronchospasmes et réactions anaphylactiques systémiques Affections respiratoires,

thoraciques et médiastinales : Très rare : asthme Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : Fréquent : rash, eczéma, érythème, dermatite (y compris dermatite de contact), prurit Rare : dermatite bulleuse Très rare : photosensibilité Après un usage sur de grandes surfaces cutanées le risque d'effets indésirables systémiques suivants ne peut être exclu : Affections gastro-intestinales : Fréquence indéterminée : douleurs épigastriques, nausées et vomissements, diarrhée, érosions et intensification des pertes de sang occultes, éventuellement ulcère et méléna Affections du système nerveux : Très rare : fatigue, insomnies, irritabilité Fréquence indéterminée : céphalées, sensations de vertige Affections hépatobiliaires : Très rare : ictère, hépatite Fréquence indéterminée : élévation des transaminases Affections du rein et des voies urinaires : Très rare : insuffisance rénale et syndrome néphrotique Affections cardiaques : Fréquence indéterminée : OEdèmes périphériques et poussées hypertensives Affections hématologiques et du système lymphatique : De très rares cas d'altération sanguine grave (sans preuve de relation de cause à effet) Troubles généraux : Fréquence indéterminée : maux généraux Il faut rester attentif à ces symptômes : ils peuvent disparaître après quelques jours ou exiger l'arrêt du traitement s'ils ne disparaissent pas. Comme toute substance appliquée sur la peau, chaque constituant de Voltaren Emulgel Forte peut provoquer une réaction allergique. 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 : Pour la Belgique Pour le Luxembourg Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.afmmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmmps.be Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmaciemedicaments/ index.html TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v. Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6 B-1300 Wavre NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Voltaren Emulgel Forte 2% tube aluminium laminé (LDPE/ALU/HDPE, LDPE et antiblock additive master batch) : BE562231 Voltaren Emulgel Forte 2% tube aluminium laminé (LDPE/ALU/HDPE) : BE440422 Mode de délivrance : Médicament non soumis à prescription médicale. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Date d'approbation : 07/2020

¹Résultats cliniques observés dans un étude contrôlée randomisée en double aveugle avec des patients souffrant d'une entorse aiguë de la cheville ^{5,6}vs Voltaren Emulgel 1% gel

¹ Data on file – GSK Sensory Study on Easy to Open Cap. ² Predel HG, et al. Med Sci Sports Exerc 2012; 44: 1629-36 ³ Derry S et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 6:CD007402. ⁴ Derry S et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 5:CD008609. ⁵ Quartarone G, Hasler-Nguyen N. Presented at the ACR/ARHP Annual Meeting, Boston MA, USA, 2014, Abstract: 2243. ⁶ Davies NM and Anderson KE. Clin Pharmacokinetics 33 (3), 184-213 ⁷ Zacher J, et al. Postgrad Med 2011;123:1-7

Information exclusively intended for Belgian HCPs. Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies. © 2022 the GSK group of companies or its licensors. PM-BE-VOLT-20-00070 opgesteld op 11/2020.

Dieulafoy et son aspirateur

La primauté des aspirateurs chirurgicaux revient probablement au chirurgien français d'origine belge Jules Guérin (1801-1886), avec sa seringue fabriquée par Charrière vers 1839. Elle fut suivie par l'aspirateur à aspiration continue du professeur Stanislas Laugier (1799-1872) en 1852. Toutes les collections liquidiennes ou hématiques devinrent candidates à la ponction aspiratrice. Un instrument particulièrement pratique vint compléter l'arsenal chirurgical en 1867: l'aspirateur Dieulafoy.

Dr Henri Kugener

Un mot sur son inventeur. Paul-Georges Dieulafoy (1839-1911) naquit à Toulouse le 18 novembre 1839, fils d'un négociant. Il y commença ses études de médecine sous l'égide de son oncle Paul Delfoy, professeur de clinique chirurgicale. Il monta à Paris où il fut reçu médecin en 18. En 1865 il était reçu premier au concours de l'internat le 24 décembre 1865 et choisit d'être l'élève de Trousseau.

Il travailla chez Sigismond Jaccoud à Saint-Antoine et chez Carl Potain à l'hôpital de la charité. Le 14 mai 1869 il soutient sa thèse dont le sujet: «De la mort subite dans la fièvre typhoïde». Après un premier échec en 1872, Dieulafoy fut reçu professeur agrégé en 1875 et Médecin des Hôpitaux en 1876. Nommé chef de service à l'hôpital Tenon en 1879, Dieulafoy occupa les mêmes fonctions en 1879 à Saint-Antoine et en 1886 à l'hôpital Necker.

En août 1869 il perfectionne la technique de la thoracentèse utilisée par son maître Armand Trousseau (1801-1867) dans le traitement des pleurésies en mettant au point un aspirateur qui permettant de réaliser des ponctions évacuatrices, le «vide à la main»,



grâce auquel il se fit connaître d'un plus vaste public.

«C'est durant son internat dans le service du professeur Potain (1865 à 1869) que Dieulafoy mit au point un système ingénieux d'aspirateur qui permettait de ponctionner n'importe quel épanchement».

Une pompe de Dieulafoy des années 1910, avec deux robinets que plus tard on remplacera par un seul – sur fond de la réponse du prof. Dieulafoy à une enquête que lui adressa Fernand Mazade (1863-1939), di-

recteur de la revue de l'époque «Les Documents du Progrès» - lettre datée du 3 mars 1908 au sujet de son sommeil.

Le 2 novembre 1869, par la voix du Professeur Adophe-Marie Gubler (1821-1879), il présenta son aspirateur à l'Académie de médecine (J.-Pierre Martin, L'Histoire des seringues, injecteurs et aspirateurs, 2017-18).

Selon Lomayer, cette présentation aurait eu lieu le 19 avril 1870 - une erreur ! Dieulafoy écrit lui-même avoir présenter son appareil à l'Académie de médecine le 2 novembre 1869 (Traité de l'Aspiration des liquides morbides) - déclenchant immédiatement une discussion sur la priorité de son invention.

La ponction du thorax n'était pas une idée nouvelle, en effet. Montain de Lyon avait inventé son «pneumoderm» en 1837, Chassaignac, Petit à Lyon, Pelletan, Boyer, Guérin - pour ne citer que les auteurs français.

En 1871 Antoine Lomayer, ancien assistant du prof. Billroth à Wien, faisait l'historique de la technique (Einiges über den Aspirateur pneumatic [sic] souscutané von Dieulafoy, dans: WMW N°31 du 5 août 1871 p.745-50).

«Pour faire le vide dans le corps de pompe, je ferme d'abord les deux robinets situés inférieurement, j'attire le

«La primauté des aspirateurs chirurgicaux revient probablement au chirurgien français d'origine belge Jules Guérin (1801-1886), avec sa seringue fabriquée par Charrière vers 1839.»



piston, et quand il est arrivé dans le haut de sa course, on lui fait exécuter un léger mouvement de rotation et on l'arrête en ce point, grâce à une encoche pratiquée le long de sa tige.

Voilà donc le vide préalablement formé, et nous sommes en possession d'un moyen puissant, d'une aspiration énergique que nous pourrions utiliser quand le moment sera venu» (Dieulafoy, Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie 1870 série 2, tome 7).

Plusieurs publications de Dieulafoy vont porter sur les avantages de sa technique :

1870: De l'Aspiration pneumatique sous-cutanée, méthode de diagnostic et de traitement, G. Masson (Paris), in-8°,

1872: Du Diagnostic et du traitement des kystes hydatiques et des abcès de

foie par aspiration, G. Masson (Paris), in-8°,

1873: Traité de l'aspiration des liquides morbides, (méthode médico-chirurgicale de diagnostic et de traitement: kystes et abcès du foie, hernie étranglée, rétention d'urine, péricardite, pleurésie, hydarthrose, etc., G. Masson (Paris), in-8°),

1878: De la thoracentèse, par aspiration dans la pleurésie aiguë, G. Masson (Paris).

Gustave Braun de Vienne en Autriche se servait de l'instrument en octobre 1871 pour ponctionner une masse prévésicale (WMW Nr.22 du 1^{er} juin 1872 p.547).

Vincenz Czerny à Heidelberg l'utilisait pour des ponctions du cul de sac (WMW Nr.19 du 7 mai 1881 p.526).

Son appareil, bien que présenté à l'exposition universelle de Vienne en

1873, fut détrôné par celui de son rival Pierre Carl Édouard Potain (1825-1901) travaillant à l'Hôpital Necker à Paris - instrument permettant une évacuation plus continue.

Dans les années 1880 Dieulafoy se concentrera sur l'abdomen aigu, en particulier sur l'appendicite aigüe, dont il décrira à merveille la «triade» restée classique: 1) douleur de la fosse iliaque droite, 2) défense, 3) hyperesthésie, suivi ou accompagné de vomissements et température.

Quand il décéda à Paris le 16 août 1911 la «Internationale klinische Rundschau» parue à Vienne en Autriche, l'honora par un article, mettant l'accent sur son éloquence: „Mit Dieulafoy starb der Professor der Medizin. Wien erinnert sich noch an die formvollendeten Vorträge Alberts, an die inhaltvollen Ausführungen Nothnagels, an den brillanten Vortrag Zuckerkandls. Form, Inhalt, Vortrag, das fand man alles in den „Conférences“ von Dieulafoy vereinigt. Zu Hunderten drängte man sich in seine Vorlesungen, deren Titel immer eine Woche vorher in den Zeitungen angekündigt war. Mit Stolz blickte Dieulafoy in den wenigen Kunstpausen, die er an gut markierten Stellen in seinen fließenden Vortrag einflocht, auf den hohen Zuschauerraum, statt Hörsaal, hinauf, in dem bis auf den letzten Platz dichtgedrängt alt und jung mit Aug und Ohr an ihm hing. Seine in Buchform erschienenen Vorlesungen können sich mit denen seines großen Lehrers Trousseau messen, sie befinden sich in der Bibliothek auch des bescheidensten Landarztes“ (Internationale klinische Rundschau Nr.3, du 21 janvier 1912 p.46).

La presse luxembourgeoise ne prit pas note de sa disparition. Seul son élève, le docteur Joseph Forman (1870-1943) établi à L.-Ville dès juin 1898, ancien «externe des Hôpitaux de Paris» lui gardera un souvenir fidèle. ■



Concert

- M - Révalité

Sans rivalité entre le Rêve (symbolisé par le bleu) et la Réalité (le rouge), tout l'album de -M- tourne autour de l'idée d'une reconnexion (le violet) entre deux mondes à priori opposés. - M - nous invite à vivre ce rêve en réalité.

La seule chanson du nouvel album «*Dans ta radio*» que nous avons pu écouter nous replonge sans conteste dans son univers poétique si unique et incroyable. C'est une magnifique chanson d'amour dédiée à sa grand-mère, illustre femme de lettres et poète française...

Tous les concerts de - M - sont mémorables, époustouffants, inénarrables. Matthieu Chedid nous prouve que la poésie existe encore aujourd'hui et que c'est une essence de vie qui bouillonne au fond de chacun de nous.

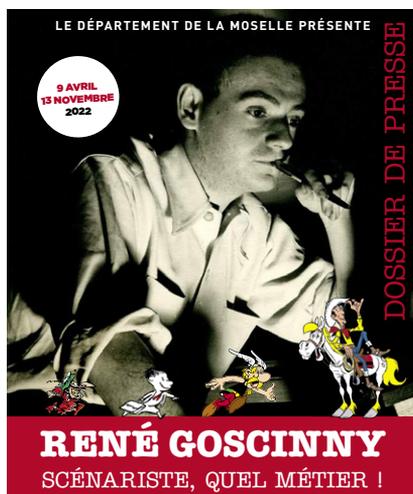
Jeudi 13 octobre 2022 à la Rockhal à Esch-sur-Alzette. Ouverture des portes à 19h. Show à 20h.

Exposition

René Goscinny

Pour la première fois, René Goscinny est directement mis à l'honneur dans une exposition entièrement consacrée à son travail de scénariste. Cette rétrospective exceptionnelle dévoile les secrets de la poétique goscinnienne, le caractère polygraphe de son œuvre, et les coulisses de ses collaborations avec les plus grands noms du 9^e art.

Astérix, Lucky Luke, Iznogoud, Le Petit Nicolas, Les Dingodossiers... Ces bandes dessinées font partie intégrante du patrimoine. Si beaucoup ont déjà fait l'objet d'une exposition, ce n'était jusqu'à présent pas le cas du travail de scénariste de René Goscinny (1926-1977). Pour la première fois, une rétrospective inédite lève le voile sur la poétique goscinnienne et révèle les secrets de fabrication de celui qui a marqué à jamais l'art de la BD. De ses péripéties américaines à ses collaborations étroites avec les plus grands artistes du 9^e art de son temps, tels Albert Uderzo, Morris ou encore Gotlib, ce sont plus de deux décennies d'écriture frénétique que retrace cette exposition exceptionnelle. Une période au cours de laquelle René Goscinny



CHÂTEAU DE MALBROUCK • MANDEREN-RITZING



a imaginé plus de 450 scénarios de bande dessinée. L'exposition met ainsi en lumière le caractère polygraphe de l'œuvre de Goscinny, qui en fait l'un des dignes héritiers des feuilletonistes du XIX^e siècle.

Expo jusqu'au 13 novembre 2022 au Château de Malbrouck à Manderen en Moselle.

Expo individuelle

Sung Tieu



© Photo: Maximilian Gruber

Sung Tieu a été invitée à concevoir une nouvelle exposition pour le Pavillon Henry J. et Erna D. Leir du Mudam. Les installations immersives de l'artiste, qui mêlent sculpture, dessin, texte et son, s'intéressent aux codes visuels qui sous-tendent les structures et systèmes institutionnels pour interroger les notions d'égalité, de gouvernance et de liberté individuelle.

Le travail de Sung Tieu conjugue un intérêt marqué pour les codes linguistiques et esthétiques avec une approche rigoureuse et analytique des sujets qu'il évoque. Les expositions de l'artiste sont souvent l'aboutissement d'une recherche approfondie, nourrie et enrichie par des éléments autobiographiques.

L'abstraction est un autre thème récurrent dans son travail, tant sous la forme de références à l'histoire de l'art que comme un outil d'organisation permettant de filtrer et de traiter l'information en privilégiant la similitude et l'ordre à la différence et au chaos.

Au Mudam de Luxembourg du 8 octobre 2022 au 5 février 2023

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Reagila 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg, gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg de cariprazine **FORME PHARMACÉUTIQUE** Gélule **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie: La dose initiale recommandée de cariprazine est de 1,5 mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5 mg, jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour, si besoin. La dose efficace la plus basse doit être maintenue, selon l'avis clinique du médecin traitant. En raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, les modifications posologiques ne seront pas clairement visibles dans les dosages plasmatiques pendant plusieurs semaines. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient, ainsi que la réponse au traitement, pendant plusieurs semaines après le début du traitement par cariprazine et après une modification de la posologie. **Reais d'un autre antipsychotique par la cariprazine:** Lors du relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine, un ajustement croisé progressif de la posologie doit être envisagé, avec un arrêt progressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par cariprazine. **Reais de cariprazine par un autre antipsychotique:** Lors du relais de cariprazine par un autre antipsychotique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est nécessaire, le nouvel antipsychotique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le traitement par cariprazine est arrêté. Il convient de tenir compte du fait que la concentration plasmatique de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminuera de 50 % en une semaine environ. **Population spéciale. Insuffisance rénale:** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Clcr] ≥ 30 ml/min et < 89 ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique:** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh compris entre 5 et 9). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et 15). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Personnes âgées:** Les données disponibles chez les personnes âgées de ≥ 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes. Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de la cariprazine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Reagila est à prendre par voie orale, une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la cariprazine dans la fourchette de doses (1,5 à 6 mg) étaient une akathisie (19 %) et un syndrome parkinsonien (17,5 %). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée. **Liste des effets indésirables:** Les effets indésirables sont issus de données regroupées provenant d'études portant sur la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie et sont présentés par Système Organe Classe et par terme préférentiel. Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, à l'aide de la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/1000), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/10000), très rare (≥ 1/10000, < 1/100000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant. **Effets indésirables survenus chez des patients atteints de schizophrénie. Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Anémie, Éosinophilie. Rare: Neutropénie. **Affections du système immunitaire:** Rare: Hypersensibilité. **Affections endocriniennes:** Peu fréquent: TSH (thyroïdostimuline) sanguine diminuée. Rare: Hypothyroïdie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent: Prise de poids. Peu fréquent: Augmentation de l'appétit, Dyslipidémie. **Troubles du système nerveux:** Très fréquent: Akathisie², Parkinsonisme³. Fréquent: Sédatation, Sensation vertigineuse, Dystonie⁴, Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux⁵. Peu fréquent: Léthargie, Dysstésie, 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, Élévation de la pression intraoculaire, Troubles de l'accommodation, Baisse de l'acuité visuelle. Rare: Photophobie, Cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: Vertige. **Affections cardiaques:** Fréquent: Tachycardie. Peu fréquent: Troubles de la conduction cardiaque, Bradyarythmie, Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme. Onde T anormale sur l'électrocardiogramme. **Affections vasculaires:** Fréquent: Hypertension. Peu fréquent: Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Hoquet. **Affections gastrointestinales:** Fréquent: Nausées, Constipation, Vomissements. Peu fréquent: Reflux gastroœsophagien. Rare: Dysphagie. **Affections hépatobiliaires:** Fréquent: Élévation des enzymes hépatiques. Peu fréquent: Élévation de la bilirubinémie. Fréquence indéterminée: Hépatite toxique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: Prurit, Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Fréquent: Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase. Rare: Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent: Dysurie, Pollakiurie. **Affections au cours de la grossesse, postnatales et périménopausales:** Fréquence indéterminée: Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: Fatigue. Peu fréquent: Soif. ¹Troubles du sommeil : insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin. ²Akathisie : akathisie, hyperactivité psychomotrice, impatience. ³Parkinsonisme : akinésie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, troubles de la marche, hypokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculo-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme. ⁴Dystonie : blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus. ⁵Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux : trouble de l'équilibre, bruxisme, bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la glabelle anormal, hyperreflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersalivation, troubles des mouvements de la langue. ⁶Dyskinésie : choroathétose, dyskinésie, faciès grimaçant, crise oculogyre, protrusion de la langue. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance : Boîte Postale 97, B-1010 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be e-mail: adverse-drugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1209/001-040 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 06/2018

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

€ 70.31

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

€ 293.23

NOUVEAU AU LUXEMBOURG

REMBOURSÉ À 80%



REAGILA®

CARIPRAZINE

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 rispéridone.⁵
- Un bon profil de sécurité⁶



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

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

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

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

RECORDATI

MAI 2022

Samedi 21 mai de 09h à 16h CONGRÈS 2022 DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Lieu: Auditoire B Roi Baudouin, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique

Info: www.sites.uclouvain.be/ecu-ucl/

Lundi 30 mai de 19h à 20h30 CONFÉRENCES MÉDICALES – FORMATION MÉDICALE CONTINUE (FMC)

Thème: Rôle et évolution de la biopsie dans le cadre du cancer de la prostate (F)

Orateur: Dr Chris Roller, Médecin spécialiste en urologie, HRS

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9 Rue Edward Steichen, 2540 Luxembourg, Luxembourg

Info: www.hopitauxschuman.lu

JUIN 2022

Mercredi 1^{er} juin au samedi 4 juin EULAR 2022

Lieu: Copenhague, Danemark

Info: www.congress.eular.org



Vendredi 3 juin au mardi 7 juin 2022 ASCO ANNUAL MEETING

Lieu: Chicago, USA

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



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

Lieu: New Orleans, USA

Info: www.professional.diabetes.org

Mercredi 8 juin au vendredi 10 juin EFLC 2022

Lieu: Crowne Plaza Hotel, Maastricht Ruitertij 1, 6221 EW Maastricht, Pays-Bas

Info: www.eflc.org

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

Thème: Physiological factors affecting human performances

Orateur: Prof. Carlo Capelli, MD, PhD – Verona University (IT)

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

Info: www.liroms.lu

Mercredi 8 juin de 19h à 20h30 CONFÉRENCES MÉDICALES – FORMATION MÉDICALE CONTINUE (FMC)

Thème: Phénotypage numérique profond et développement de biomarqueurs vocaux pour la pratique clinique et la recherche médicale de demain (F)

Orateur: Dr Guy Fagherazzi, Director of *Department of Precision Health, Group Leader Deep Digital Phenotyping Research Unit*, LIH

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9 Rue Edward Steichen, 2540 Luxembourg, Luxembourg

Info: www.hopitauxschuman.lu

Samedi 18 juin RENCONTRES DE DIABÉTOLOGIE

Thème: De Banting au meilleur (Best): 100 ans d'évolution dans la prise en charge du diabète

Lieu: The Hotel, Bd de Waterloo 38, 1000 Bruxelles, Belgique

Info: www.diabete.be

Lundi 20 juin de 19h à 20h30 CONFÉRENCES MÉDICALES – FORMATION MÉDICALE CONTINUE (FMC)

Thème: Therapie der Sepsis – Update 2022 (D)

Orateur: Dr Thomas Schmoch, Médecin Spécialiste en anesthésie-réanimation, HRS

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9 Rue Edward Steichen, 2540 Luxembourg, Luxembourg

Info: www.hopitauxschuman.lu

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

mediQuality
from Medscape

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



Luxembourg
Healthcare
Gala Dinner

July 1st 2022

L U X E M B O U R G



International
& local speakers



250+
visitors



Luxembourg Healthcare
Awards

healthcare.lu

Side event



Les chercheurs



N°146 MAI 2022
Semper
 LUXEMBOURG



Directeur général
 Dr Eric Mertens
 drmertens@dsb.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. Biéva, Dr A.M. Bilas, Dr A. Chioti,
 C. Hadrien, 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

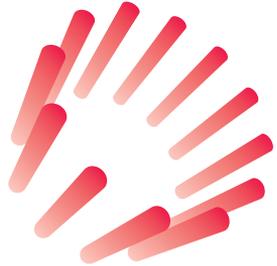
DSB Communication s.a.
 Société anonyme au capital de 31.000 €
 Adm. dél.: Dr Corinne Rosman
 25, rue de Waltzing - L-8478, Eischen
 R.C.S. Luxembourg B 110.223
 Autorisation d'établissement N°123743



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

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

XELJANZ[®]



[tofacitinib citrate]