N°147 - JUIN 2022

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

Quelle place pour la vape dans le sevrage tabagique?

Cas clinique
Tais-toi quand tu manges!

Droit et médecine
La religion de l'employeur médical en droit européen

Meeting
Diabète et Covid: au-delà de l'étude CORONADO

RECHERCHE

COVID-19 modéré: le pourquoi

ÉVASION
La Maison d'Estournel, une demeure de campagne au cœur des vignobles de Bordeaux

ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE
Esculape et Télesphore

SORTIES
Le Palais Grand-Ducal, les grottes de Hotton et Walygator

Galápagos
Jyseleca® filgotinib
LU-JY-202112-00002

Imfinzi®	Prix ex-usine TVA excl.	Remboursé
500 mg/10 ml	€2.487,69	100%
120 mg/2,4 ml	€597,05	

INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES.**

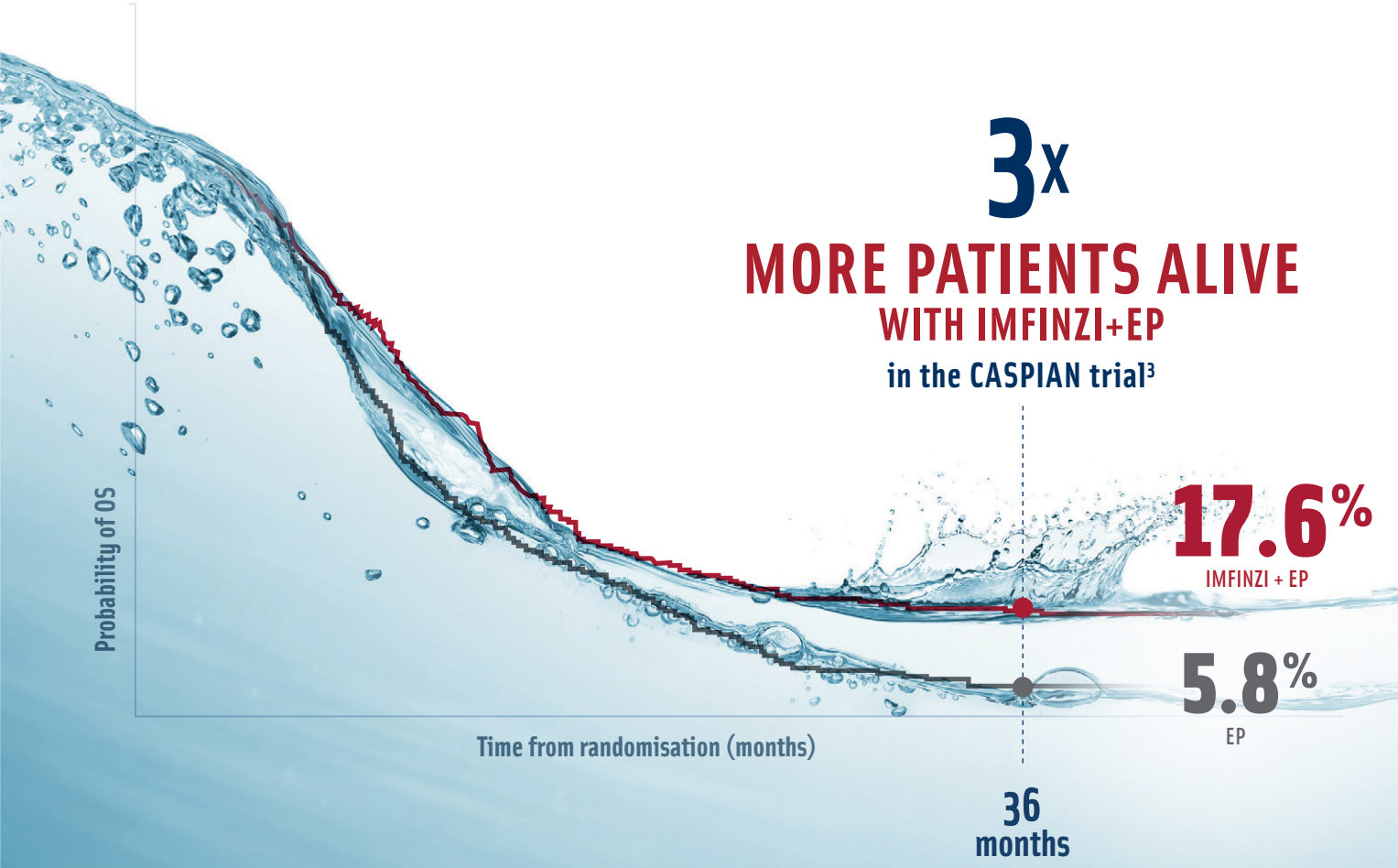
4.1 Indications thérapeutiques. IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé. Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Posologie. La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. **Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI. Indication :** CBNPC localement avancé ; **Dose recommandée d'IMFINZI :** 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1 500 mg toutes les 4 semaines[a] ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois[b]. **Indication :** CBPC-SE ; **Dose recommandée d'IMFINZI :** 1 500 mg[c] en association avec une chimiothérapie[d,e] toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie ; **Durée du traitement :** Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. [a] Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 10 mg/kg d'IMFINZI toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. [b] Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. [c] Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. [d] Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour. [e] Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit relatifs à l'étoposide et au carboplatine ou le cisplatine, pour connaître la posologie appropriée. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Tableau 2. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement. Effets indésirables [Intensité[a]/ Modification du traitement par IMFINZI/ Traitement par corticoïdes sauf indication contraire] : Pneumopathie immuno-médiée/pneumopathie interstitielle :** Intensité[a]: Grade 2 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Hépatite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN et/ou une bilirubine totale > 1,5-3 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a]: Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 5-≤8 x LSN ou une bilirubine totale > 3- ≤ 5 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a]: Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie ; Intensité[a]: ALAT ou ASAT concomitante > 3 x LSN et bilirubine totale > 2 x LSN sans autre cause ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Colite ou diarrhée immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 ou 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Hyperthyroïdie immuno-médiée, thyroïdite :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Traitement symptomatique, voir rubrique 'Effets indésirables'. **Hypothyroïdie immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Pas de changements ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué. **Insuffisance surrénalienne immuno-médiée ou hypophysite/hypopituitarisme :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué. **Diabète sucré de type 1 immuno-médié :** Intensité[a]: Grade 2-4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Pas de changements ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué. **Néphrite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale) ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde) :** Intensité[a]: Grade 2 pendant > 1 semaine ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Myocardite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement[b] ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 ou 4, ou tout Grade avec une biopsie positive ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Myosite/ Polymyosite immuno-médiée :** Intensité[a]: Grade 2 ou 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement[c] ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Réactions liées à la perfusion :** Intensité[a]: Grade 1 ou 2 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion ; Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement. **Infection :** Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable. **Myasthénie grave :** Intensité[a]: Grade 2 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Tout Grade présentant des signes d'insuffisance respiratoire ou dysautonomie ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. Intensité[a]: Grade 3 ou 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie. **Autres effets indésirables immuno-médiés :** Intensité[a]: Grade 3 ; Modification du traitement par IMFINZI : Suspendre le traitement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 mg/kg/jour à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie. Intensité[a]: Grade 4 ; Modification du traitement par IMFINZI : Interrompre définitivement ; Traitement par corticoïdes sauf indication contraire : Débuter le traitement par 1 mg/kg/jour à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie. [a] Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. [b] En l'absence d'amélioration dans les 2 à 3 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie additionnelle immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (Grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois, après laquelle IMFINZI peut être repris sur la base du jugement clinique. [c] Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en Grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. En fonction de l'intensité de l'effet indésirable, IMFINZI devra être suspendu et des corticoïdes devront être administrés. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un Grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un Grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 (sévères) et pour tout effet indésirable immuno-médié de grade 4 (menaçant le pronostic vital), à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal de substitution. Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faut suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de Grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un Grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de Grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de Grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basé sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). *Populations particulières. Population pédiatrique.* La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Sujet âgé.* Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 'propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. *Insuffisance rénale.* Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance hépatique.* Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Mode d'administration. IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP.

4.4 Effets indésirables. Résumé du profil de tolérance. La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %). La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopécie (31,3 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %). Liste tabulée des effets indésirables. Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie et IMFINZI en association avec une chimiothérapie. Infections et infestations :** Infections des voies respiratoires supérieures[a] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 13,5 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Pneumonie[b,c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,9 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 3,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 5,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,9. Candidose buccale : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 2,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Infections dentaires et des tissus mous buccaux[d] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,7 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Grippe : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Neutropénie[e] : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 48,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 29,1. Anémie : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 38,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 9,1. Thrombocytopénie[f] : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 21,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 6,8. Leucopénie[g] : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 20,0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 7,9. Neutropénie fébrile : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 6,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 5,3. Pancytopénie : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,5. Thrombopénie immunitaire[c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. **Affections endocriniennes :** Hypothyroïdie[h] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 10,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Hyperthyroïdie[i] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 4,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Thyroïdite[j] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Insuffisance surrénalienne : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Diabète sucré de type 1 : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Hypopituitarisme/hypophysite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Diabète insipide : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Diminution de l'appétit : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 18,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. **Affections du système nerveux :** Myasthénie grave : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare[k] : <0,1. Encéphalite non infectieuse[l] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquence indéterminée. Méningite[m] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Syndrome de Guillain-Barré : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquence indéterminée. **Affections cardiaques :** Myocardite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Toux / toux productive : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 21,5 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 14,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Pneumopathie inflammatoire[c] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 2,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Dysphonie : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Pneumopathie interstitielle diffuse : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. **Affections gastro-intestinales :** Diarrhées : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 16,3 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,1. Douleur abdominale[n] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 12,7 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Colite[o] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,9 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Nausées : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 33,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Constipation : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 16,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Vomissements : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 14,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Stomatite[p] : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 6,0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. Pancréatite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,2 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2. **Affections hépatobiliaires :** Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée[c,q] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 2,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,7 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,9. Hépatite[c,r] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,1. Pancréatite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,2 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Éruption cutanée[s] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 16,0 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Prurit[t] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 10,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 7,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Sueurs nocturnes : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Dermatite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,7 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,5 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Alopécie : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 31,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 1,1. Pemphigoïde[u] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Myalgie : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 5,9 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Myosite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,2 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Polymyosite : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare[v] : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Arthralgie : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 10,3 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 2,6 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. **Affections du rein et des voies urinaires :** Créatininémie augmentée : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 3,5 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Dysurie : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,3 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Néphrite[w] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Peu fréquent : 0,3 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : <0,1. Cystite non infectieuse : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Rare : <0,1 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fièvre : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 13,8 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 8,3 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0. Œdème périphérique[x] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 9,7 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,3 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 6,4 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,8. Fatigue[y] : IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Très fréquent : 32,1 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 3,4. **Lésions, intoxication et complications liées aux procédures :** Réaction liée à la perfusion[z] : IMFINZI en monothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,6 ; IMFINZI en monothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,2 ;IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Tous grades (%) : Fréquent : 1,9 ; IMFINZI en association avec une chimiothérapie/Grade 3-4 (%) : 0,4. [a] inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures. [b] inclut infection pulmonaire, pneumonie à Pneumocystis jirovecii, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à haemophilus, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à candida et pneumonie à legionella. [c] y compris d'issue fatale. [d] inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. [e] inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles. [f] inclut thrombocytopénie et baisse du taux de plaquettes. [g] inclut leucopénie et baisse du taux de globules blancs. [h] inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune. [i] inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow. [j] inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë. [k] la fréquence rapportée des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare, sans événement de Grade >2. [l] inclut encéphalite auto-immune et encéphalite. [m] inclut méningite et méningite non infectieuse. [n] inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. [o] inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. [p] inclut stomatite et inflammation des muqueuses. [q] inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. [r] inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée. [s] inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée. [t] inclut prurit généralisé et prurit. [u] inclut pemphigoïde, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent. [v] une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique AstraZeneca en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5. [w] inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. [x] inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. [y] inclut fatigue et asthénie. [z] inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après.

Description des effets indésirables sélectionnés. IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 3 006 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. *Pneumopathie immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 3 006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de Grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de Grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de Grade 5 chez 6 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 57 jours (de 2 à 785 jours). Soixante-quatre patients sur 107 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 38 patients. La résolution a eu lieu chez 58 patients.Une pneumopathie immuno-médiée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,2 %).Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de Grade 3 chez 8 (1,7 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de Grade 5 (fatal) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, 11 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo. *Hépatite immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de Grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de Grade 4 chez 1 (<0,1 %) patients et de Grade 5 (fatal) chez 2 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution est survenue chez 22 patients. *Colite immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de Grade 3 chez 9 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). Trente-quatre patients sur 52 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab et 1 patient a également reçu du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 39 patients. *Endocrinopathies immuno-médiées. Hypothyroïdie immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 222 (7,4 %) patients, y compris de Grade 3 chez 4 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 222 patients, 218 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 5 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie immuno-médiée suivi d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie immuno-médiée. *Hyperthyroïdie immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun cas de Grade 3 ou 4 n'a été observé. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 196 jours). Trente-neuf patients sur 43 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêtabloquant), 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 4 de ces 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. *Thyroïdite immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite immuno-médiée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de Grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 106 jours). Sur les 11 patients, 9 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 1 patient a reçu des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) suivi d'un traitement hormonal substitutif. Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une thyroïdite immuno-médiée. Deux patients ont présenté une hypothyroïdie après la thyroïdite. *Insuffisance surrénalienne immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée est survenue chez 12 (0,4 %) patients, y compris de Grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 145,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 12 patients ont tous reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 4 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne immuno-médiée. La résolution a eu lieu chez 3 patients. *Diabète sucré de type 1 immuno-médié.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médié est survenu chez 1 (< 0,1 %) patient (Grade 3). Le délai de survenue a été de 43 jours. Le patient a reçu un traitement substitutif et arrêté le traitement par IMFINZI en raison du diabète sucré de type 1 immuno-médié. L'événement est résolutif chez ce patient. *Hypophysite/hypopituitarisme immuno-médié(e).* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophysite / un hypopituitarisme immuno-médié(e) est survenu(e) chez 2 (< 0,1 %) patients, tous deux de Grade 3. Le délai médian de survenue des événements était respectivement de 44 jours et de 50 jours. Les deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et un patient a interrompu le traitement par IMFINZI en raison de l'hypophysite / hypopituitarisme immuno-médié(e). *Néphrite immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médiée est survenue chez 9 (0,3 %) patients, y compris de Grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 87 jours (de 29 à 393 jours). Six (0,2 %) patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. *Réaction cutanée immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (y compris un pemphigoïde) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de Grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 4 à 333 jours). Vingt patients sur 45 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 31 patients. *Réactions liées à la perfusion.* Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 49 (1,6 %) patients, y compris de Grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de Grade 4 ou 5 n'est survenu. *Anomalies du bilan biologique.* Chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de Grade 3 ou 4 était de : 2,4 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 3,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 0,5 % pour l'augmentation de la créatinine, 5,7 % pour l'augmentation de l'amylase et 5,6 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout Grade était de 18,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≥ LIN vers une valeur < LIN de tout Grade était de 18,1 %.Chez les patients traités par le durvalumab en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de Grade 3 ou 4 était de : 4,9 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 4,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la créatinine, 4,8 % pour l'augmentation de l'amylase et 8,1 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout Grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≥ LIN vers une valeur < LIN de tout Grade était de 31,3 %. Immunogénicité. L'immunogénicité d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 2 280 patients traités par IMFINZI 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (12/2280) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans l'étude CASPIAN, sur 201 patients traités par IMFINZI 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 0 (0 %) patient a eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la PK, la sécurité clinique et l'efficacité du durvalumab n'a pas pu être évalué, car aucun échantillon patient n'a fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sous traitement. Sujet âgé. Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CBNPC et d'un CBPC-SE de 75 ans ou plus sont limitées. Déclaration des effets indésirables 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, 1000 BRUXELLES, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be. e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg.** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg. L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél. : (+352) 2478 5592. E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/18/1322/002 : flacon de 120 mg. EU/1/18/1322/001 : flacon de 500 mg. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 03/2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

IMFINZI™▼
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

IMFINZI + EP is the ONLY IO COMBINATION to demonstrate 3-YEAR OS in ES-SCLC[1,3]



3x MORE PATIENTS ALIVE WITH IMFINZI+EP in the CASPIAN trial[3]

THERAPEUTIC INDICATIONS OF IMFINZI® IN LUNG CANCER [1,2]:

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

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

AstraZeneca

1. SmPC Imfinzi®. 2. RIZIV/INAMI/Liste Positive website, consulted on 01/09/2021. 3. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N et al; Durvalumab +/- tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the Phase 3 CASPIAN study. Abstract LBA61; 2021 ESMO congress.
NSCLC: non-small-cell lung cancer. ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer. OS: overall survival.
▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

NS ID XL-2537-Revision date 02/2022-LB Local code 162

WORLDLINE

Payconiq sur votre terminal

Simple, rapide et sans contact, offrez à vos patients une expérience de paiement de nouvelle génération.

Toutes vos transactions électroniques sont centralisées sur votre terminal et traitées par Worldline, votre interlocuteur unique.

Comme de nombreux autres professionnels de la santé, acceptez Payconiq sans plus attendre :
worldline.com/merchant-services/payconiq-lu

Digital Payments
for a Trusted World

Edito

Réflexions autour du monde

Que de curieuses décisions chez nos voisins proches ou plus lointains.

En France, Olivier Véran troque son portefeuille de ministre de la santé contre celui de ministre délégué chargé des relations avec le Parlement et de la vie démocratique. Sans doute une promotion, pour un homme honni pour son agacement face à l'Assemblée nationale et le peu de cas qu'il fit des droits fondamentaux. Puisse-t-il apprendre à mieux les connaître, me souffle un confrère urgentiste, qui ne décolère pas que l'on ait mis au ban de l'art de guérir, sans statut ni rémunération, des soignants coupables de non vaccination.

Dans le même temps, au Royaume-Uni, face au retard de prise en charge des cancers accumulé pendant la pandémie, le NHS appelle les médecins qui prennent leur retraite à ne pas dévisser leur plaque pour autant. Est-ce les mêmes que l'on avait invités à ne plus voir les patients?

En Asie, tandis que la Chine continuait à mépriser les droits humains et à déporter des populations, dans le grand fantasme du «zéro infection», la Corée du Nord signale sa «première épidémie de Covid-19». Dame, l'heure est au coming out puisque le grand ennemi américain a mis en berne ses drapeaux en hommage au million de morts de la Covid aux Etats-Unis.

A propos de Chine, pour beaucoup la question reste ouverte: le monde aurait-il décidé d'un confinement si le pays de Xi Jinping n'en avait donné le sinistre signal en janvier 2020? Et surtout, cela aurait-il changé quelque chose à la mortalité globale de la pandémie? Plus de deux ans plus tard, nous ne saurons vraisemblablement jamais.

…

Edito

...

Croisée des vaccins

Ce que nous savons, en revanche, c'est que la vaccination, si elle a épargné près d'un demi-million de décès chez les patients de plus de 60 ans en moins d'une année, selon une étude de l'OMS et des ECDC (Eurosurveillance), est condamnée à évoluer. Les vaccins à venir ne pourront en effet plus se contenter de prévenir les formes graves et les décès. Ils devront avoir un réel impact sur les infections et la transmission, souligne le *Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition* (TAG-CO-VAC), Groupe Consultatif technique de l'OMS sur la composition des nouveaux vaccins. Une mise en garde qui n'est pas faite pour consoler les confrères bannis évoqués plus haut, et pose en même temps la question de la stratégie du «tout au vaccin».

Fait significatif, à l'heure où, aux Etats-Unis, les CDC constatent que six personnes sur dix ont été infectées par la Covid-19, avec présence plus large d'anticorps antinucléocapside dans les groupes non vaccinés (73% des enfants et adolescents, contre 33% des plus de 65 ans, par exemple), les experts continuent à réfuter que des anticorps induits par une infection confèrent une protection future, au mépris de tout ce que nous avons appris sur les bancs de nos facultés.

La question mérite d'être posée, mais qui sait, peut-être sera-t-elle éludée par la variole du singe. A l'heure de rédiger ces lignes, les premiers cas étaient détectés en Belgique, au départ semble-t-il d'un festival gay. Après plusieurs infections en Grande-Bretagne, au Portugal, en Italie, en Suède, en Australie ou en Amérique du Nord, l'OMS, évoquait une centaine de cas avérés, dans une douzaine de pays loin de l'Afrique occidentale et centrale.

Au fait, saviez-vous que le réservoir de ce virus monkeypox est représenté dans les forêts tropicales humides par les rongeurs, les écureuils et… les pangolins?

Dr Eric Mertens

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

Colophon en page 50

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ), dirigé contre l'interleukine (IL)23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Psoriasis en plaques: Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Rhumatisme psoriasique: Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Tremfya est indiqué. Posologie: *Psoriasis en plaques:* La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. *Rhumatisme psoriasique:* La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. Populations particulières: *Personnes âgées (≥ 65 ans):* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus. *Insuffisance rénale ou hépatique:* Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir RCP. *Population pédiatrique:* La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir la notice d'« Instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires. Tableau récapitulatif des effets indésirables: Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1: Liste des effets indésirables: Classe de système d'organes:** *Fréquence*: Effet indésirable. **Infections et infestations:** *Très fréquent*: Infections des voies respiratoires. *Peu fréquent*: Infections à Herpes simplex. *Peu fréquent*: Dermatophytoses. *Peu fréquent*: Gastro-entérite. **Affections du système immunitaire:** *Peu fréquent*: Hypersensibilité. *Peu fréquent*: Anaphylaxie. **Affections du système nerveux:** *Fréquent*: Céphalée. **Affections gastro-intestinales:** *Fréquent*: Diarrhée. **Affections de la peau et du tissus sous-cutané:** *Peu fréquent*: Urticaire. *Peu fréquent*: Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** *Fréquent*: Arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** *Fréquent*: Réactions au site d'injection. **Investigations:** *Fréquent*: Augmentation des transaminases. *Peu fréquent*: Diminution du nombre de neutrophiles. Description de certains effets indésirables: *Augmentation des transaminases:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, augmentation d'enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, anomalies des tests de la fonction hépatique, hypertransaminasemie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traité par Tremfya (8,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN et > 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines que dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines (tableau 2). **Tableau 2 : Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique: Jusqu'à la semaine 24[a]: A:** Placebo, N : 370 – **B:** Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines, N = 373 – **C:** Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines, N = 371 – **Jusqu'à 1 an[b]: D:** Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines, N = 373 – **E:** Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines, N = 371. **ALAT:** > 1 à ≤3 x LSN: **A:** 30,0% – **B:** 28,2% – **C:** 35,0% – **D:** 33,5% – **E:** 41,2%. > 3 à ≤5 x LSN: **A:** 1,4% – **B:** 1,1% – **C:** 2,7% – **D:** 1,6% – **E:** 4,6%. > 5 x LSN: **A:** 0,8% – **B:** 0,8% – **C:** 1,1% – **D:** 1,1% – **E:** 1,1%. **ASAT:** > 1 à ≤3 x LSN: **A:** 20,0% – **B:** 18,8% – **C:** 21,6% – **D:** 22,8% – **E:** 27,8%. > 3 à ≤5 x LSN: **A:** 0,5% – **B:** 1,6% – **C:** 1,6% – **D:** 2,9% – **E:** 3,8%. > 5 x LSN: **A:** 1,1% – **B:** 0,5% – **C:** 1,6% – **D:** 0,5% – **E:** 1,6%. [a] période contrôlée *versus* placebo; [b] patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude (référence). Dans les études cliniques sur le psoriasis, avec une dose de Tremfya toutes les 8 semaines, la fréquence des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT), évaluée sur une période d'un an, a été similaire à celle observée dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique avec une dose de Tremfya toutes les 8 semaines. Sur une période de 5 ans, l'incidence de l'augmentation des transaminases n'a pas augmenté par année de traitement sous guselkumab. Le plupart des augmentations de transaminase étaient ≤ 3 x LSN. Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement. *Diminution du nombre de neutrophiles:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par Tremfya. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. *Gastro-entérite:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 264, 5,8 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 264. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. *Réactions au site d'injection:* Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 264, 0,4 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au site d'injection. Ces réactions au site d'injection étaient généralement de sévérité légère à modérée, aucune n'était grave, et une seule a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. Lors de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo; 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes Tremfya toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. *Immunogénicité:* L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses poolées de phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 15 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 264 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 0,76 % del'ensemble des patients traités par Tremfya. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. Déclaration des effets indésirables 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, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy**, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 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 MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie, EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli, EU/1/17/1234/003 2 stylos préremplis, EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 30/09/2021. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

1. Griffiths C, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presented at the Coastal Dermatology Symposium Virtual Meeting Experience October 15–16, 2020. **2.** McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naive Patients with Active Psoriatic Arthritis. Presented as poster (POS1027) at Eular 2021 **3.** SmPC Tremfya. **4.** Ferris et al, Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-To-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study, J Dermatology Treatment, 2020 Mar; 31 (2): 152-159

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

©Janssen-Cilag NV – CP-292233 – feb-2022 – vu/er Luc van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

	BE			LUX
Tremfya	PP incl. 6% TVA	Actif	VIPO	PP incl 3% VAT
100 mg – 1 seringue préremplie	1984,43 €	12,10 €	8,00 €	1928,26 €
100 mg – 1 stylo prérempli				

Janssen-Cilag NV

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

SILODYX™

silodosine

MAINTENANT REMBOURSÉ*

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

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

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Silodyx 4 mg gélules Silodyx 8 mg gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Silodyx 4 mg gélules Chaque gélule contient 4 mg de silodosine. Silodyx 8 mg gélules Chaque gélule contient 8 mg de silodosine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Silodyx 4 mg gélules Gélule en gélatine, jaune et opaque. Silodyx 8 mg gélules Gélule en gélatine, blanche et opaque. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 8 mg chaque jour. Chez les populations particulières, la dose recommandée est d'une gélule de Silodyx 4 mg chaque jour. Sujets âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} ≥ 50 et ≤ 80 ml/min). La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} ≥ 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'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Mode d'administration Voie orale. La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe. La gélule ne doit être ni ouverte ni croquée mais doit être avalée entière, de préférence avec un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité La sécurité d'emploi de la silodosine a été évaluée dans le cadre de quatre études cliniques de phase II-III contrôlées en double aveugle (931 patients ayant reçu 8 mg de silodosine une fois par jour et 733 patients ayant reçu le placebo) et de l'extension de deux d'entre elles, en ouvert. Au total, 1 581 patients ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour. Parmi eux, 961 patients ont été exposés pendant au moins 6 mois et 384 patients pendant 1 an. Lors des études cliniques contrôlées versus placebo et de l'utilisation à long terme, les effets indésirables les plus fréquents (23 %) avec la silodosine ont été les troubles de l'éjaculation comme l'éjaculation rétrograde ou l'émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation. Cet effet peut affecter temporairement la fertilité masculine. Il est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement. Liste récapitulatif des effets indésirables La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Affections du système immunitaire** Très rare : Réactions de type allergique, y compris gonflement facial, langue gonflée et oedème pharyngé[1]. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : Diminution de la libido. **Affections du système nerveux** Fréquent : Sensation vertigineuse ; Rare : Syncope, Perte de conscience[1]. **Affections cardiaques** Peu fréquent : Tachycardie[1] ; Rare : Palpitations[1]. **Affections vasculaires** Fréquent : Hypotension orthostatique ; Peu fréquent : Hypotension[1]. **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 anormaux[1]. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : Rash cutané[1], Prurit[1], Urticaire[1], Éruption d'origine médicamenteuse[1]. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très fréquent : Troubles de l'éjaculation, dont éjaculation rétrograde, Emission réduite ou nulle de sperme ; Peu fréquent : Dysfonction érectile. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Fréquence indéterminée : Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire. 1 - effets indésirables signalés de manière spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance internationale après la commercialisation (fréquences calculées d'après les événements rapportés dans les essais cliniques de phase I–IV et les études non interventionnelles). Description de certains effets indésirables particuliers Hypotension orthostatique L'incidence de l'hypotension orthostatique lors des études cliniques contrôlées versus placebo a été de 1,2 % sous silodosine contre 1,0 % sous placebo. L'hypotension orthostatique peut occasionnellement entraîner une syncope. Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) Des cas de SIHP ont été signalés lors d'interventions chirurgicales de la cataracte. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration via le système national de déclaration – Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance : Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Recordati Ireland Ltd., Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Irlande **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/09/607/004 EU/1/09/607/011 EU/1/09/607/013 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2021.

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

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

Recordati SRL - Avenue du Bourgmestre Etienne Demunter 5, 1090 Jette, Belgique | 2021/173/RecBE - Décembre - Date d'approbation du matériel 12/21

RECORDATI

Sommaire

12

FLASH

• Sclérothérapie des varices: appel à la prudence
• Vosges: disparition de l'arnica sauvage

14

ACTU

Luxembourg Healthcare Summit 2022

16

TOUR D'HORIZON

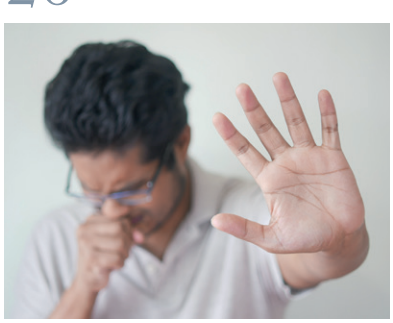
Quelle place pour la vape dans le sevrage tabagique?

21

MEETING

Diabète et Covid: au-delà de l'étude CORONADO

26



RECHERCHE

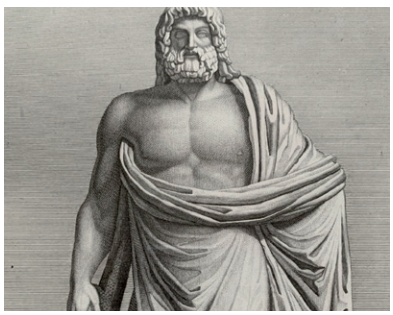
Le pourquoi du COVID-19 modéré

32

DROIT ET MÉDECINE

La religion de l'employeur médical en droit européen

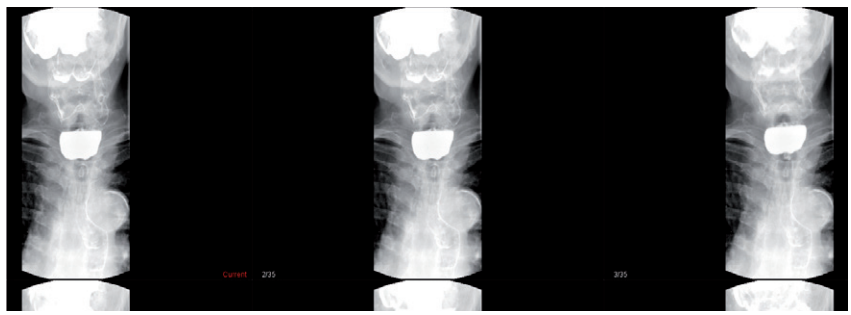
36



ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE .....

Esculape et Télesphore

38



CAS CLINIQUE .....

Tais-toi quand tu manges!

44

EVASION .....

La Maison d'Estournel, une demeure de campagne au coeur des vignobles de Bordeaux

46

SORTIES .....

Le Palais Grand-Ducal, les grottes de Hotton et Walygator

48

AGENDA .....

50

CARTOON .....

mediQuality from Medscape

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

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

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

Notre équipe ***WEB DEVELOPMENT*** est à votre disposition pour discuter de vos attentes et de vos besoins.
Brand Manager - Traffic Manager - Motion Designer
UI Designer - Front-end Developer - UX Developer

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

Contactez-nous: **webdev@dsb.lu**

Bactiol® Duo

Pour des selles normales*

aussi en vacances!

*Bactiol® Duo contient un extrait de mûres

Disponible en pharmacie

Metagenics

Sclérothérapie des varices: appel à la prudence

Avec les fortes chaleurs de ce début d'année, on constate une demande croissante des demandes de sclérothérapie des varices. L'occasion de rappeler la mise en garde de l'ANSM en France, sur les cas d'effets indésirables cardiovasculaires graves.

Les varices sont des veines incontinentes, siège d'un reflux, qui peuvent être responsables, ou non, d'une dilatation, visible ou non, sous la peau des membres inférieurs.

Lorsque les veinotropes ne suffisent plus, la sclérothérapie peut être proposée pour éviter l'aggravation des varices et de la maladie veineuse chronique.

Des cas d'effets indésirables cardiovasculaires graves ont toutefois régulièrement été rapportés avec les sclérosants veineux (Aetoxiscerol et Fibrovein), utilisés dans le traitement des varices.

Dans ce contexte, un groupe de travail multidisciplinaire a été mis en place afin d'identifier de nouvelles mesures pour sécuriser davantage l'utilisation de ces médicaments.

En début d'année, l'ANSM française a rappelé les conduites à tenir pour réduire la survenue de ces risques cardiovasculaires.

Surveillance

Ces traitements sont étroitement surveillés en raison des risques d'événements thromboemboliques veineux et de troubles du rythme cardiaque qui leur sont associés et pouvant dans certains cas très rares conduire au décès.

Cela a notamment conduit à contre-indiquer l'utilisation de certains de ces médicaments (Aetoxisclerol, Fibrovein) chez les personnes ayant des antécédents d'épisodes (ou maladies) thromboemboliques et à renforcer l'information sur ces risques.

Cette surveillance montre que des cas d'effets indésirables graves cardiovasculaires continuent d'être rapportés avec les sclérosants veineux, notamment avec l'Aetoxiscerol qui représente l'essentiel des prescriptions en France.

L'ANSM rappelle sur son site la conduite à tenir pour les professionnels de santé, afin de réduire la survenue de ces risques cardiovasculaires:

- Informer les patients des risques graves liés à l'utilisation des sclérosants veineux avant de débuter un acte de sclérothérapie.
- Respecter les volumes maximum par séance.
- Tenir compte des contre-indications, telles que foramen ovale perméable (FOP) connu, antécédent d'épisode (ou maladie) thrombo-embolique, patients présentant un risque élevé de thrombose, artériopathie oblitérante, affection systémique non contrôlée, infection aiguë, antécédent de chirurgie de moins de 3 mois, patients immobilisés ou alités de façon prolongée quelle que soit la cause, hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.
- Respecter les précautions d'emploi nécessitant une attention particulière et une évaluation du rapport bénéfice/risque individuel, notamment troubles neurologiques consécutifs à une sclérothérapie (y compris la migraine), grossesse, allaitement.
- Surveiller le patient pendant et dans les minutes qui suivent l'administration.

Enfin, il est recommandé compte tenu des risques cardiovasculaires de disposer d'un défibrillateur et d'être formé aux gestes de premiers secours.

Afin de déterminer les mesures permettant de réduire davantage ces risques, l'ANSM française a mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire.

Il réunit le Conseil national professionnel de médecine vasculaire (CNP-MV), les sociétés savantes de médecine vasculaire et de phlébologie, le Collège de médecine générale (CMG), et des représentants d'associations de patients.

Veinotropes et capillarotropes

La prise en charge des problèmes veineux des membres inférieurs repose en premier lieu sur des mesures non médicamenteuses consistant à porter des bas de contention adaptés, à pratiquer une activité physique régulière et à éviter la station debout prolongée.

Outre les conseils d'hygiène de vie et la contention, les préparations veinotropes sont multiples, à base de diosmine, flavonoïdes, hydroxyéthylrutosides, etc.

Pour certaines préparations veinotropes, des études contrôlées suggèrent qu'elles apportent une diminution temporaire de la gêne subjective et de l'œdème. En cas de gêne importante, un traitement de courte durée peut être essayé.

En revanche, les données sont insuffisantes pour prouver un effet sur l'évolution de l'insuffisance veineuse, ni sur l'apparition de complications à long terme, telles que les ulcères veineux. ■

Sources: ansm.sante.fr, cibp.be

Vosges: disparition de l'arnica sauvage

Le manque d'arnica sur le massif vosgien est toujours d'actualité. Utilisé comme remède naturel depuis des générations, l'arnica sauvage disparaît peu à peu du massif. Pour la deuxième année consécutive la cueillette annuelle a été annulée en 2021.

Très prisée des laboratoires pour ses nombreuses vertus, la présence de la fleur en quantité sur le massif revêt une importance capitale, aussi bien pour l'économie vosgienne que comme indicateur de la biodiversité. C'est pourquoi les différents acteurs de la filière cherchent des solutions pour préserver mais aussi réimplanter l'arnica sur le territoire.
Le Conseil Départemental des Vosges, qui depuis 20 ans réunit plusieurs acteurs de la filière autour de la convention Arnica, tente de son côté de réintroduire la plante dans le massif avec près de 500 pieds plantés. Une expérimentation qui ne porte pas ses fruits puisque les dernières tentatives se sont soldées par un échec, mais néanmoins la collectivité ne désespère pas. D'ordinaire entre 10 à 15 tonnes pouvaient être récoltées chaque année sur le plateau du Markstein, d'où provient 90% de la production d'Arnica sauvage, à 1000 mètres d'altitude, dans le parc naturel régional des Ballons des Vosges, l'un des rares lieux où cette plante pousse en France et où la cueillette est strictement réglementée.
Antalgique, anti-inflammatoire, cicatrisante… sont quelques-uns des mérites prêtés à l'Arnica Montana. Des collectivités aux cueilleurs, en passant par les laboratoires, la fleur jaune fait vivre de nombreuses personnes dans le parc naturel régional des Ballons des Vosges. Logique, lorsque l'on sait que le territoire a les atouts qu'il faut, plus de 1000 mètres d'altitude, un sol acide non fertilisé, et produit ainsi plus de 90% de la récolte naturelle dans le pays. Ce qui a conduit le département à lancer une tentative de réintroduction de la plante il y a quatre ans. ■

Coup de pouce aux jambes lourdes

BeVeine est spécialement formulé pour faciliter la circulation veineuse et soulager les sensations de jambes lourdes, surtout lors de fortes chaleurs. La vigne rouge, reconnue pour son action bénéfique sur la circulation veineuse, est ici alliée à l'ail, qui participe à la fluidification du sang. La présence d'enzymes complète l'action de ces plantes pour favoriser le bon fonctionnement du système cardiovasculaire.
En vente en pharmacies et parapharmacies. Gamme complète sur www.be-life.eu.

Luxembourg Healthcare Summit 2022

Luxembourg, le 03 mai 2022 - Après deux ans d'absence, le Luxembourg Healthcare Summit fait son grand retour en présentiel, durant ICT Spring !

Les professionnels du secteur médical et technologique se donnent rendez-vous le 1er juillet prochain à LuxExpo The Box, dans le quartier du Kirchberg.

Au programme: partage d'expertise au travers d'une conférence réunissant experts locaux et internationaux du domaine de la *Healthtech* suivie d'une soirée prestigieuse; le *Healthcare Gala Dinner* qui accueillera la cérémonie des *Luxembourg Healthcare Awards.*

Cette année, Farvest met la *HealthTech* à l'honneur et se propose de redéfinir les contours du secteur médical à l'aune du digital.

L'occasion pour un panel d'experts de revenir pendant une après-midi sur le positionnement de l'Union européenne en la matière, les avancées de la recherche clinique, l'incidence des nouvelles technologies sur la vie des patients et la pénurie de talents qui menace le secteur.

> Informations et tickets disponibles sur: ***www.ictspring.com***

Luxembourg Healthcare Gala Dinner et Luxembourg Healthcare Awards

Cette conférence sera suivie par le *Luxembourg Healthcare Gala Dinner* et la cérémonie des *Luxembourg Healthcare Awards.* Cette nouvelle édition tient à récompenser l'engagement et les bonnes pratiques du secteur.
9 prix seront remis à cette occasion:

- *Advanced Healthcare Solutions Award*
- *Healthcare Advisory of the Year*
- *Patient Experience Award*
- *Healthcare Facilities of the Year*
- *Healthcare Research Award*
- *Digital Transformation in Healthcare of the Year*
- *Outstanding Contribution to the Healthcare Sector*
- *Healthcare Startup of the Year*
- *Inspirational Healthcare Personality of the Year*

> Toute personne/entreprise intéressée est invitée à candidater sur ***www.healthcare.lu/awards***

A propos du Luxembourg Healthcare Summit

Lancé en 2014, le *Luxembourg Healthcare Summit* vise à rassembler les professionnels du secteur de la santé et de la technologie pour un moment de partage unique.
L'occasion de récompenser les bonnes pratiques du secteur et les équipes ayant contribué, de manière significative, à le faire évoluer, lors de la cérémonie des *Luxembourg Healthcare Awards.*
Plus d'informations sur ***www.ictspring.com*** et ***www.healthcare.lu.***

MICRONISÉ

daflon® 500

Soulage rapidement les symptômes de la maladie veineuse chronique[1]

Daflon 500mg le seul phlébotrope avec le plus haut grade de recommandation dans les guidelines internationales[2*]

INTERNATIONAL GRADE 1B GUIDELINES

Prix public (= à charge du patient)	BE	LUX
180 comprimés	€ 48,87	€ 47,48
120 comprimés	€ 35,98	€ 34,96
90 comprimés	€ 30,72	€ 29,85
60 comprimés	€ 22,75	€ 22,11
30 comprimés	€ 14,23	€ 13,83

DENOMINATION DU MEDICAMENT Daflon 500 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir le résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** - Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, œdème, troubles trophiques. - Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie : **Maladie veineuse** Posologie usuelle: 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. - **Maladie hémorroïdaire** Crise aiguë : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours. Traitement de fond : 2 comprimés par jour. Mode d'administration Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**** L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. Daflon 500 mg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». **INTERACTION(S)**** aucune interaction n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **GROSSESSE / ALLAITEMENT**** Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant la grossesse. On ne sait pas si la substance active / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Daflon 500 mg en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. **FECONDITE**** **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES**** **EFFETS INDESIRABLES:** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). Les effets ou évènements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100 à <1/10); peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100); rare (≥1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles): Affections du système nerveux : *rare:* vertiges, céphalées, malaise. Affections gastro-intestinales : *fréquent:* diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – *peu fréquent:* colite. – *Fréquence indéterminée*:* douleur abdominale. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *rare:* prurit, rash, urticaire – *fréquence indéterminée*:* œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement œdème de Quincke. *Expérience rapportée après la commercialisation. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : *Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be e-mail : adr@afmps.be Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél : (+352) 2478 5592 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Lien pour le formulaire : https ://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html.* **SURDOSAGE**** L'expérience de surdosage avec Daflon est limitée. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés en cas de surdosage sont des troubles gastro-intestinaux (tels que : diarrhée, nausée, douleur abdominale) et des réactions cutanées (prurit, rash). Le traitement d'un surdosage doit consister en un traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES**** Veinotonique et vasculoprotecteur. Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse ; au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire ; au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **PRESENTATION**** Boîte de 30, 36, 60, 90, 120 et multipack de 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles, Belgique. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Belgique : BE145153 ; G.H. Luxembourg : 2008079860. **MODE DE DELIVRANCE** Libre. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** date de l'approbation: 02/2021 **pour une information complète, se référer au RCP. BF DN NA 02 21 - Date d'approbation du RCP abrégé : 08/09/2021. BFR DN BI 22 I1 PR 01 – Date d'approbation de l'information médicale : 27/10/2021

1. Adapté de Yanushko et al. Phlebolymphology. 2014;21(3):146-1511. 2. Adapté de Nicoloïdes et al. Int Angiology. 2018;37(3): chapter 8.
* À l'heure actuelle

SERVIER

Quelle place pour la vape dans le sevrage tabagique?

Les systèmes électroniques de délivrance de nicotine (SEDEN) - vape et tabac chauffé - vont-ils remplacer les cigarettes traditionnelles dans un futur proche? C'est très probable, affirment Neal Benowitz (San Francisco, USA) et Coll., qui publient dans le Journal of Clinical Pharmacology[1] une analyse particulièrement exhaustive de la situation et de l'avenir probable de la vape dans le marché mondial. Mais les institutions internationales n'ont pas encore suivi le pas dans leurs recommandations, à l'exception de la Grande-Bretagne qui fait cavalier seul.

Dr Isabelle Catala

Contrairement à une idée répandue, l'idée de délivrer rapidement de la nicotine dans les poumons par d'autres moyens que les cigarettes traditionnelles ne date pas des années 2000.

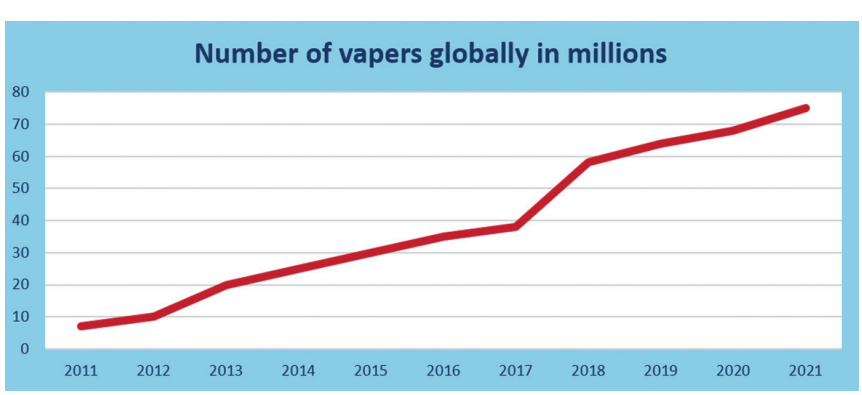
C'est en effet dès 1963 que Herbert A. Gilbert a développé une cigarette sans fumée fondée sur une délivrance électronique de la nicotine. Mais il faut attendre les années 2000 pour qu'un pharmacien chinois, Hon Lik, propose pour la première fois un véritable dispositif de vape, ou vapotage, initialement conçu comme une alternative aux cigarettes classiques dans un but de sevrage. La licence de cette première cigarette électronique a été revendue par son créateur chinois à Imperial Tobacco en 2013.

C'est au milieu des années 2000 que les premiers dispositifs de tabac chauffé («*Heat-not-burn*») ont été développés et que tous les dispositifs d'administration de nicotine ont été regroupés sous l'acronyme ENDS (*Electronic nicotine delivery systems*) ou SEDEN.

Tendance à une toxicité croissante

Les différents dispositifs de vape ont toujours eu trois éléments distincts: une batterie, une résistance et un réservoir de liquide à chauffer. Ce qui a le plus évolué au fil du temps, c'est le degré de délivrance de la nicotine, avec une quantité de plus en plus importante pour les nouvelles générations de vapoteuses.

On observe également que les liquides de nouvelle génération sont souvent plus toxiques, la formation de substances nocives comme le for-



Source: Euromonitor International/BBC/University of Warsaw & Imperial College London

maldéhyde et l'acroléine augmentant avec l'intensité du chauffage.

Outre le design plus actuel des vapoteuses et leur plus grande discrétion, l'utilisation de liquides à base de sels de nicotine - et non de nicotine libre - a profondément bouleversé les caractéristiques de la vape. Les solutions de sels de nicotine, dont le pH est plus faible, permettent en effet de libérer de plus grandes quantités de nicotine sans produire de réactions irritantes lors de l'inhalation. Alors que les concentrations habituelles des liquides de nicotine libre sont de 3 à 24 mg/mL, celles des liquides de sel de nicotine peuvent atteindre 100 mg/mL de nicotine (concentration non disponible en Europe, les limites étant de 20 mg/mL).

Alors que les cigarettes contiennent généralement 10 à 15 mg de nicotine par unité, l'apport en nicotine des e-cigarettes dépend de la concentration en nicotine mais aussi des niveaux de propylène glycol/glycérine végétale dans le liquide, de la température de chauffage du serpentin et de la durée de la bouffée. Tous ces facteurs influencent la quantité d'aérosol générée et l'absorption de nicotine.

Positionnement comme alternative aux cigarettes

Les études sur l'apport en nicotine lors d'une utilisation ad libitum montrent une évolution temporelle similaire de la nicotine plasmatique avec les e-cigarettes par rapport aux cigarettes de tabac, bien qu'en moyenne les niveaux soient un peu plus bas avec l'utilisation de la vape. Les effets subjectifs du vapotage en termes de plaisir et de satisfaction immédiate, de modulation des symptômes de manque de nicotine et de réduction des envies ont fait l'objet de multiples études.

Globalement, les fumeurs expriment un sentiment de plaisir moindre (vape par rapport à la cigarette traditionnelle) tout en admettant que le vapotage réduit efficacement les symptômes de manque de nicotine et les envies de fumer.

Certaines études ont montré que la consommation d'une plus grande quantité de nicotine est associée à une plus grande satisfaction d'utilisation. Mais avec les e-liquides qui contiennent une forte teneur en glycérine végétale/propylène glycol, la satisfaction diminue, du fait, selon les usagers, d'une moindre sensation de «nuage» de vapeur circulant dans les voies respiratoires.

La nicotine, substance sympathomimétique, augmente temporairement la fréquence cardiaque et la pression artérielle. L'utilisation standardisée et ad libitum de l'e-cigarette produit une accélération du rythme cardiaque similaire à celle de la cigarette, à court terme et sur 24 heures.

Fort de ces constats, les auteurs estiment que la vape pourrait être employée pour la réduction des risques ou l'aide au sevrage tabagique en raison de sa moindre nocivité. Par rapport aux substituts nicotiniques, la vape présente également un caractère tactile satisfaisant et une sensation à l'inhalation plus proche de celle de la cigarette traditionnelle.

On peut en déduire une acceptation accrue. De fait, le nombre de personnes qui recourent à la vape dans un but de sevrage augmente régulièrement.

Quelles recommandations institutionnelles?

En 2021, l'**OMS** a publié un rapport[2] sur les nouveaux produits du tabac émergents. Le message principal est que les preuves du rôle potentiel de la vape dans l'arrêt du tabac n'étaient pas suffisantes au moment de la rédaction du rapport.

Pour l'OMS, jusqu'à ce que des recherches complémentaires soient disponibles, la vape ne devrait être considérée comme une aide au sevrage tabagique que pendant une période limitée et sous surveillance. En effet, certaines études ont suggéré que, chez certains fumeurs, l'utilisation de la vape pourrait se révéler contre-productive en prolongeant ou en augmentant la dépendance à la nicotine.

Qu'en pense l'**Europe**? En avril 2021, faisant suite à une demande de la Commission Européenne, le Comité scientifique des risques sanitaires, environnementaux et émergents (SCHEER) a fait un tour d'horizon des informations scientifiques et techniques les plus récentes relatives à la vape[3]. Il a été demandé au SCHEER d'analyser exclusivement l'impact de la vape sur la santé des vapoteurs en comparaison aux non-fumeurs (et non aux fumeurs de cigarettes traditionnelles). Le SCHEER se montre rassurant quant aux effets sur la santé de la vape: niveau de preuve modéré pour l'irritation locale mais incidence globale faible, niveau de preuve modéré pour les risques d'effets systémiques à long terme sur le système cardiovasculaire, niveau de preuve faible à modéré sur les risques carcinogènes des voies respiratoires, niveau de preuve faible et données supplémentaires nécessaires pour les risques d'autres effets négatifs à long terme sur la santé (atteintes pulmonaires, SNC ou appareil reproducteur).

En ce qui concerne le rôle de la vape comme passerelle vers le tabagisme/l'initiation au tabagisme, en particulier pour les jeunes, le SCHEER conclut à l'existence de preuves modérées. Néanmoins les experts européens retiennent des éléments solides prouvant que la nicotine contenue dans les e-liquides est impliquée dans le développement d'une dépendance et que les arômes contribuent nettement à l'attrait de l'utilisation de la

«La vape ne devrait être proposée pour soutenir le sevrage tabagique que pendant une période limitée et sous surveillance.»

cigarette électronique et à son initiation.

Les auteurs soulignent en particulier le manque actuel de données longitudinales solides sur l'effet de la vape sur le sevrage tabagique. Jusqu'à ce que de telles recherches soient disponibles, la vape ne devrait être proposée pour soutenir le sevrage tabagique que pendant une période limitée et sous surveillance. Le SCHEER conclut que les preuves de l'efficacité de la vape pour aider les fumeurs à arrêter de fumer sont faibles, tandis que les preuves de la réduction du tabagisme sont évaluées comme faibles à modérées.

Expérience britannique

De façon peu étonnante, la Grande-Bretagne a produit des recommandations qui vont dans le sens d'une institutionnalisation de l'utilisation de la vape dans le sevrage tabagique[4]. Dans ce pays, l'analyse de l'enquête STS (*Smoking Toolkit Study*), fondée sur des questionnaires adressés mensuellement à des personnes de plus de 16 ans depuis 2007, a permis d'estimer que la proportion de personnes ayant déclaré avoir tenté d'arrêter de fumer a diminué chaque année entre 2007 et 2011, proportion particulièrement variable au cours des dernières années. Entre janvier et octobre 2020, 36,4% des adultes fumeurs britanniques auraient tenté un sevrage au cours des 12 derniers mois, contre 29,3% en 2019 traduisant une volonté de sevrage majorée au décours de la pandémie COVID.

L'utilisation d'un produit de vapotage reste l'aide la plus populaire pour le sevrage dans ce pays. On observe ainsi qu'en 2020, 27,2% des personnes concernées avaient utilisé un produit de vapotage pour tenter d'arrêter de fumer au cours des 12 mois précédents, contre 15,5% ayant recouru à un TSN en vente libre ou sur ordonnance (2,7%), et 4,4% qui ont employé de la varénicline.

Autre particularité de la Grande-Bretagne: les services nationaux d'aide à l'arrêt du tabac proposent la vape seule ou en association (TSN ou autres médicaments) chez plus de 5% des fumeurs (2019-2020). C'est en association que les taux d'abandon sont plus élevés (74,1%) contre 59,4% avec un produit pharmacologique seul et 59,7% avec la vape exclusive.

Pour les experts sollicités dans le rapport, tous les services d'aide à l'arrêt du tabac devraient adopter une approche cohérente des produits de vapotage, complémentaire aux médicaments validés de l'utilisation.

Qu'en penser?

Que peut-on imaginer dans les années qui viennent sur la place de la vape dans le sevrage? D'une part, de nombreuses études sont en cours avec les dispositifs de dernière génération et leurs résultats devraient permettre de disposer de données actualisées. D'autre part, des analyses spécifiques selon les populations (femmes enceintes, patients atteints de co-morbidités…) devraient permettre de préciser les indications ciblées éventuelles. Enfin, l'arrivée massive des industriels du tabac dans le marché de la vape (du fait de la dénormalisation du tabac dans de nombreux pays) pourrait totalement changer la donne. ■

Références:

1. Clinical Pharmacology of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS): Implications for Benefits and Risks in the Promotion of the Combusted Tobacco Endgame. Benowitz N, St.Helen G, Liakoni E. The Journal of Clinical Pharmacology 2021, 61(S2) S18–S36
2. WHO Report on Global Tobacco Epidemic, 2021. Addressing new and emerging products. file:///C:/Users/berli/Downloads/9789240032095-eng.pdf
3. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER). Opinion on electronic cigarettes. Luxembourg: SCHEER 2021, https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scheer_consultation_10_en)
4. Research and analysis: Vaping in England: evidence update February 2021 https://www.gov.uk/government/publications/vaping-in-england-evidence-update-february-2021

détente

Be-Life
NATURAL PRODUCTS

Un, deux, trois... sommeil !

Faites-vous partie de celles et ceux qui souffrent régulièrement de troubles du sommeil ? **Bien dormir** est pourtant capital pour être en bonne santé. **Relax Night** vous aide à retrouver un **sommeil paisible et de qualité**. Un indispensable pour de douces nuits !

- ✓ **Passiflore BIO**
  Possède une action sédative et anxiolytique
- ✓ **L-tryptophane**
  Contribue à la production de sérotonine, neurotransmetteur essentiel dans le processus d'endormissement
- ✓ **Vitamines B3, B6, B1**
  Aident au fonctionnement normal du système nerveux

Complément alimentaire
en vente en **pharmacies et parapharmacies**

60 gél. végétales (**CNK** 2665-263 - P.P. 21 €) I 1 gél. max/jour

Découvrez notre gamme complète sur **www.be-life.eu**

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 4e 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, dextrométhorphane, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyde hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des évènements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les évènements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, dyspnée, constipation et céphalée. Surdosage*. Propriétés pharmacodynamiques*: médicament anti-démence, code ATC: N06DX01. Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative. La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Propriétés pharmacocinétiques*: biodisponibilité absolue d'environ 100 %; Tmax entre 3 et 8 heures; pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg; Vd ≈ 10 l/kg ; 45 % de liaison aux protéines plasmatiques. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines 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.

AXURA®
Memantine

MERZ

Diabète et Covid: au-delà de l'étude CORONADO

Société Luxembourgeoise de Diabétologie

Ce 4 mai, le Professeur Pierre Gourdy, endocrinologue-diabétologue au CHU de Toulouse, était invité au CHEM à l'occasion de l'assemblée générale de la Société Luxembourgeoise de Diabétologie, pour y résumer les enseignements de l'étude CORONADO, en la confrontant aux données internationales.

L'étude CORONADO est née le jour où la décision du 1er confinement a été prise.

Elle visait à mobiliser tous les praticiens français afin de répondre aux questions soulevées par les premières observations asiatiques sur le sur-risque encouru par le diabétique contaminé par ce virus encore inconnu.

L'étude avait un double objectif: d'une part, l'aspect descriptif permettrait de définir les spécificités des diabétiques hospitalisés pour Covid-19 en France pendant la 1e vague, et d'autre part, elle identifierait les facteurs pronostiques lors de la prise en charge du diabétique hospitalisé infecté par le SARS-Cov-2.

Le tout premier mois

Cette étude rétrospective et prospective multicentrique nationale a recruté, entre le 10 mars et le 10 avril 2020, tous les patients adultes diabétiques connus hospitalisés avec Covid, mais aussi ceux dont le diabète fut découvert lors de l'hospitalisation.

Le critère d'inclusion était une hémoglobine glyquée (HbA1c) > 6,5%. Les femmes enceintes et les patients sous mesure de protection ont été exclus.

Le relai et le soutien des sociétés savantes et de diverses firmes privées ont permis la participation de 68 centres actifs et le recrutement de 2.951 diabétiques en 3 semaines.

La cohorte était composée de 90% de diabétiques de type 2 dont l'âge moyen était 70 ans, 64% étaient des hommes et 39% étaient obèses. L'ancienneté moyenne du diabète était de 11 ans, l'HbA1c moyenne de 7,7%. Des complications µ-vasculaires étaient présentes chez 44% et les complications macro-vasculaires chez 39% des patients.
Le risque de décès ou d'intubation/ventilation à 7 jours (critère primaire composite) traduisait la sévérité immédiate de la maladie alors que l'analyse des données à 28 jours (critère secondaire) donnait une vue d'ensemble de la sévérité de l'infection.

Résultats principaux

Les facteurs prédictifs de sévérité précoce (critère primaire composite) sont présentés dans le Tableau 1. Huit cents événements ont été recensés chez 2.796 patients (28,6%). Les critères les plus péjoratifs étaient la dyspnée à l'admission (J0) et l'augmentation

de la CRP. Le traitement par metformine est apparu comme facteur de bon pronostic. Après ajustement pour l'âge et le sexe, il n'y avait aucune association significative avec la valeur d'HbA1c mais bien avec la glycémie J0. La glycémie à l'admission émerge donc comme témoin de sévérité chez les patients diabétiques hospitalisés pour Covid.

Tableau 1. Facteurs prédictifs de décès ou d'intubation à J7

Caractéristique	Odd ratio
Dyspnée	2,40
Augmentation de la CRP	2,26
Traitement par statine	1,54
Augmentation des transaminases	1,39
Hyperleucocytose Thrombopénie	1,17 1,17
Obésité (BMI)	1,15
Metformine	0,70

Après 28 jours d'hospitalisation, 20,6% des patients étaient décédés. La moitié (50,2%) des patients avaient rejoint le domicile, 16,9% avaient été transférés dans une autre structure et 12,2% étaient toujours hospitalisés. Il faut bien entendu replacer ces chiffres dans le contexte du moment.

Les facteurs significativement associés à la mortalité à J28 sont présentés dans le Tableau 2. Il a été constaté une association avec l'âge, les complications µ-vasculaires (rétinopathie, néphropathie, polyneuropathie), un traitement préalable par insuline et avec les marqueurs infectieux (CRP, hyperleucocytose, transaminases). La metformine apparaissait toujours comme facteur protecteur, de même que la durée des symptômes avant l'admission.

> «Le niveau de l'équilibre glycémique influence le niveau de la réponse post-vaccinale.»

Tableau 2. Facteurs prédictifs de décès à J28

Caractéristique	Odd ratio
Complications microvasculaires	2,11
Dyspnée à l'admission	1,89
Age	1,84
Augmentation de la CRP	1,48
Augmentation des transaminases	1,47
Traitement préalable par insuline	1,44
Hyperleucocytose	1,30
Traitement par metformine	0,65

Le type de diabète influençait le risque de mortalité ou d'intubation à J7: l'impact était moins marqué pour le diabète de type 1 (5,4%) que pour le diabète de type 2 (10,6%). Aucun décès n'a été constaté chez les diabétiques de type 1 de < 55 ans (Wargny M. et al, Diabetes Care 2020).

Le critère primaire était aussi influencé par le poids: le risque était majoré en cas de surpoids ou d'obésité mais cette majoration de risque n'était perceptible qu'avant l'âge 75 ans (Smaty S et al, Diabetes Obes Metab 2020).

Le sexe masculin apparaît comme un facteur de sévérité précoce (J7), comme dans la population générale, mais il n'y avait plus de différence significative liée au sexe à J28 (Tramunt B et al, Eur J Endocrinol 2021). On constate ainsi que le diabète est susceptible de gommer l'effet protecteur du sexe féminin.

Les complications microvasculaires sont apparues être un facteur péjoratif tant pour le critère primaire (J7) que secondaire (J28). Le risque de mortalité est essentiellement associé à l'insuffisance rénale chronique (néphropathie) et/ou aux antécédents de plaie au pied (neuropathie). La rétinopathie seule ne majore pas le risque quel que soit son stade (Hadjadj S et al, en préparation).

Impact des traitements antérieurs

Enfin, les traitements antérieurs à l'hospitalisation semblent jouer un rôle: la prise de metformine réduit la mortalité à J28 et cette protection se maintient à un niveau de 25-30% après ajustements (score de propension) (Lalau JD et al, Diabetes § Metab 2020). Ces résultats ont été retrouvés dans une autre cohorte. Certaines études décrivent la prise d'inhibiteur de DPP4 comme protectrice, ce qui n'est pas apparu dans CORONADO (Roussel R et al., Diabetes Obes Metab 2020). Les statines étaient associées à une augmentation de la mortalité à J28 (Cariou B et al., Diabetes § Metab 2020). Cette association n'a pas été expliquée par le profil des patients et n'a pas été validée dans d'autres études.

Certains ayant évoqué une potentielle protection par entraînement du système immunitaire, une équipe de Montpellier a examiné l'impact d'une vaccination préalable contre la grippe mais n'a constaté aucun impact (Diallo A et al., Diabetes Obes Metab 2020).

Les données ont alors été combinées à d'autres émanant de Grande-Bretagne et de New-York afin de rechercher un éventuel impact de l'origine ethnique. Aucun sur-risque n'apparait pour les populations non européennes (il semble même y avoir une légère tendance aux formes moins sévères), pour les populations des territoires d'outre-mer ou pour les asiatiques. Le pronostic pourrait être un peu plus favorable pour les populations origi-

Tableau 3. Risque de décès et/ou d'admission aux Soins Intensifs à J28 en fonction de l'origine ethnique. EU: européens *Ajustement multiple sur âge, sexe, glycémie à l'admission, créatininémie à l'admission, caractéristiques préalables incluant les comorbidités et les traitements.

Origine ethnique	Ajustement sur l'âge et le sexe	Ajustements multiples*
Non-EU vs EU	0,79	0,70
DOM-TOM vs EU	1,00	0,90
Moyen-Orient + Afrique du N vs EU	0,64	0,57
Asiatiques vs EU	0,99	0,92

naires du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord, mais ceci n'est pas confirmé en Grande Bretagne ou aux USA.

Diabète ou comorbidités?

L'ensemble des données épidémiologiques confirment un risque majoré de développer une forme sévère de Covid-19 en cas de diabète, par comparaison à la population non diabétique. Cependant, le diabète est associé à des comorbidités de façon plus fréquente que la population générale, et il était intéressant de rechercher la part de responsabilité de ces comorbidités vs le statut diabétique en lui-même dans le risque de sévérité de l'infection. C'est ce qui a été fait sur la base d'une revue de grands registres.

En Ecosse, l'analyse des données de santé de l'ensemble de la population (5,5 millions de personnes) de mars à juillet 2020, dont 320.000 patients avec un diabète déclaré (5,8%) a montré un risque de forme sévère (décès ou admission en réanimation) de 0,3% en cas de diabète vs 0,1% chez les non-diabétiques (Odd ratio 1,4) (Mc Gurnaghan SJ et al., Lancet DE 2021). Des études françaises ultérieures confirmeront un sur-risque de l'ordre de 30%.

Sur la période de mars-avril 2020, des témoins non diabétiques ont été recrutés pour obtenir 2.210 paires appariées pour l'âge, le sexe, la date d'hospitalisation et le centre (étude CORONARO-CONTROL). Après ajustement pour l'âge, le critère composite à J7 était rencontré chez 21,8% des non diabétiques et chez 28,9% des diabétiques (odd ratio 1,43); l'augmentation du risque de mortalité était quant à elle de 68%. A J28, tant le critère composite que la mortalité montraient une différence significative avec un odd ratio de 1,31 et 1,27 respectivement.

L'âge reste un élément essentiel, dans toutes les populations, avec une légère majoration du risque chez l'homme dès 40 ans, pour augmenter fortement vers 60 ans. Le diabète augmente ce risque lié à l'âge mais ce sur-risque s'estompe avec l'âge, pour devenir négligeable au-delà de 80 ans bien qu'il persiste quel que soit l'âge.

Les données ont alors été ajustées pour toutes les comorbidités (score de Charlson) et les paramètres de sévérité cliniques et biologiques à J0. Les résultats ont montré que le diabète était associé à une augmentation de la sévérité précoce (+ 42% de risque pour le critère composite, + 44% pour la mortalité). A J30, le sur-risque était de 30% pour le critère composite et pour la mortalité (odd ratio 1,19, non significatif).

> Le statut diabétique augmente le risque de forme sévère de Covid-19, indépendamment des comorbidités et de l'âge. L'augmentation de mortalité au-delà de 60-65 ans semble cependant être plus dépendante des comorbidités présentes chez le diabétique que du statut diabétique lui-même.

Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer les mécanismes à l'origine de cette augmentation du risque chez le diabétique. Parmi celles-ci, relevons une plus grande susceptibilité aux infections, une majoration du risque thrombo-embolique (dysfonction vasculaire, état pro thrombotique), une possible augmentation de l'activité ACE2, une dysfonction alvéolaire favorisant l'hypoxie ou encore une réponse immuno-inflammatoire exacerbée. Cette dernière hypothèse a fait l'objet d'un travail (INSERM Paris): après un immuno-phénotypage des cellules immuno-inflammatoires circulantes des patients (diabétiques ou non) infectés par le coronavirus, il a été constaté que le nombre et la morphologie des monocytes classiques (CD14-CD16) étaient altérés chez les diabétiques de type 2: **le profil inflammatoire est accentué en cas de diabète de type 2** et agirait comme un booster, rendant la maladie immédiatement plus sévère.

Influence de Covid-19 sur l'équilibre glycémique et le risque de diabète

Très tôt, l'Allemagne a informé d'une incidence accrue d'acidocétoses lors de prises en charge tardives Covid-19 mais n'a pas déterminé si cela était dû au stress du confinement ou à un effet du virus.

«Le virus peut aussi avoir un effet anorexigène et l'infection peut être à l'origine d'hypoglycémies sévères en l'absence d'adaptation thérapeutique.»

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'effet hyperglycémiant du SARS-Cov2: contexte hyper-inflammatoire aggravant l'insulinorésistance périphérique, infection directe des cellules bêta pancréatiques conduisant à l'insulinopénie, impact de la prise en charge (corticoïdes systémiques dans les formes très sévères,…).

Plusieurs études successives sont en faveur de l'hypothèse de l'infection directe des cellules bêta par le SARS-Cov-2, dont certaines in vitro décrivant leur vulnérabilité particulière face au virus. Des études contradictoires ont ensuite été publiées. Plus récemment, il a été démontré que le plasma de patients infectés mis en présence d'ilots de Langerhans avait des effets délétères via des cytokines inflammatoires. Attention cependant, le virus peut aussi avoir un effet anorexigène et l'infection peut être à l'origine d'hypoglycémies sévères en l'absence d'adaptation thérapeutique.

Impact de Covid-19 sur l'incidence des diabètes

Les nouveaux cas de diabète de type 1 chez les enfants et adolescents < 18 ans ont été mis en perspective. Si l'incidence cumulée (observée de 2011 à 2021) tend à augmenter au fil du temps, cette augmentation semble plus significative en 2020 et 2021, avec un décrochage de la courbe (pente plus montante). En Allemagne, il a été constaté que des pics d'incidence survenaient 3 mois après les pics de l'épidémie. Aucune conclusion ne peut cependant être tirée actuellement (effet du stress pendant ces périodes?), des études à plus long terme étant nécessaires.

Une grande série américaine portant sur les vétérans a permis d'observer l'incidence de diabète de type 2 dans les 120 jours suivant une PCR positive. L'observation a eu lieu entre mars 2020 et mars 2021. Une augmentation de l'incidence de diabète de type 2 post-Covid a été constatée chez les hommes, avec un odd ratio de 2,56 (1,42 en cas d'hospitalisation) par rapport aux témoins PCR négative, ceci particulièrement dans les ethnies non caucasiennes et en cas d'obésité. Aucun impact n'a été constaté chez les femmes (hospitalisées ou non), sauf si elles présentaient les facteurs de risque habituels de diabète de type 2 tels que surpoids ou obésité.

Diabète et vaccin anti-Covid-19

Les données viennent de grands essais, notamment en Israël (1e campagne nationale de vaccination de 12/2020 à 02/2021) où 600.000 personnes vaccinées (Pfizer) dont 66.000 diabétiques de type 2 et 2.400 diabétiques de type 1 ont été comparés à autant de témoins non vaccinés.

Globalement, le vaccin a diminué le risque de forme sévère de 92% dans la population générale et le résultat était superposable chez les diabétiques (risque diminué de 91% pour les diabétiques de type 2, pas de chiffre disponible pour le diabète de type 1). Les suivis étaient cependant courts (42 jours) et les données concernent le 1er variant.

Une équipe italienne (Marfella R et al., Nature Com 2022) a étudié une cohorte de 600 diabétiques de type 2 ayant reçu un schéma vaccinal complet (Pfizer) et a analysé l'impact de l'équilibre glycémique sur l'efficacité vaccinale en comparant les patients dont l'HbA1c moyenne était < 7% vs ≥ 7%. Les patients ont été suivis 1 an (5 visites systématiques avec dosage de l'HbA1c). Il a ainsi été montré que la protection vaccinale (cas d'infections par SARS-Cov2, sans tenir compte des formes sévères) tendait à diminuer à J100. A J200, la protection avait très fortement diminué, particulièrement chez les patients dont le diabète était mal équilibré.

Les patients ayant un bon contrôle glycémique présentent une meilleure capacité de production d'anticorps neutralisants et une meilleure réponse CD4+T/cytokine par rapport aux patients ayant un mauvais contrôle glycémique. Le niveau d'équilibre glycémique influence donc clairement le niveau de la réponse post-vaccinale. ■

Dr A.M. Bilas,
pour Semper Luxembourg
sur la base de la présentation
du Pr Pierre Gourdy.

Que retenir?

Le statut de diabétique est associé à un sur-risque de forme sévère chez les patients hospitalisés pour Covid-19 (étude CORONADO-Control). Les principaux facteurs prédictifs de sévérité, indépendamment des critères de sévérité de l'infection, sont, pour la mortalité, l'âge avancé et la présence de complications microvasculaires alors que pour la décompensation respiratoire, il s'agit de l'obésité et de l'insulinorésistance.

Les données épidémiologiques suggèrent une majoration de l'incidence du diabète durant la pandémie mais les causes en sont toujours incertaines (directes? indirectes?).

Le niveau de l'équilibre glycémique influence le niveau de la réponse post-vaccinale.

L'étude CORONADO et l'essentiel des données de la littérature traitant du diabète et Covid sont limitées aux premières vagues, ne prenant pas en compte les nouveaux variants viraux, l'évolution dans la prise en charge et le statut vaccinal des patients.

taltz™
(ixekizumab)

olumiant®
(baricitinib) tablets

PP-LI-BE-0010 - January 2022

Rubrique sous la responsabilité du Dr Manon Gantenbein, PhD,
Responsable du Clinical and Epidemiological Investigation Center du LIH

Le pourquoi du COVID-19 modéré

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, la majorité des études publiées se sont concentrées sur les patients sévèrement atteints par le COVID-19 afin de comprendre les causes de la maladie grave. Cependant, il est tout aussi important, sinon plus, de comprendre les facteurs immunitaires protecteurs de notre organisme.

En utilisant un profilage immunitaire approfondi de pointe et une analyse de données basée sur l'immunologie des systèmes, l'équipe de recherche biomédicale translationnelle, dirigée par le *Department of Infection and Immunity* du *Luxembourg Institute of Health*, a révélé que c'est la combinaison unique de diverses réponses immunitaires précoces qui permet de différencier les patients présentant des symptômes légers, les patients hospitalisés atteints de la maladie COVID-19 et les membres de leur famille non infectés.

COVID-19: une pandémie avec des questions qui restent sans réponse

Le virus COVID-19 a eu des effets dramatiques dans le monde entier, ce qui a conduit à une diversification et une intensification sans précédent des efforts de recherche pour contrer sa propagation.

Cependant, si l'immunopathologie a été largement étudiée chez les patients sévèrement atteints par le COVID-19, les réponses immunitaires chez les patients non hospitalisés sont restées largement inconnues.

En outre, les recherches menées jusqu'à présent n'ont pas permis d'aborder de manière exhaustive et multidimensionnelle la réponse immunitaire complète après l'infection.

On ne savait donc pas, jusqu'à présent, si les altérations immunitaires présentes chez les personnes hospitalisées étaient également présentes chez les patients positifs au test PCR du COVID-19 dans des formes moins graves.

> «C'est la combinaison unique de diverses réponses immunitaires précoces qui permet de différencier les patients présentant des symptômes légers, les patients hospitalisés atteints de la maladie COVID-19 et les membres de leur famille non infectés.»

À cette fin, Feng Hefeng et Markus Ollert du *Department of Infection and Immunity* du *Luxembourg Institute of Health* (LIH) ont mené une étude visant à révéler les caractéristiques immunitaires précoces de patients ayant récemment contracté le virus mais ne présentant que des symptômes faibles du COVID-19.

Une étude menée sur l'ensemble du territoire luxembourgeois

L'étude entièrement luxembourgeoise a profité pleinement de la structure de recherche en médecine translationnelle établie à travers le pays.

L'étude translationnelle était basée sur la cohorte *Predicting the severity*

of COVID-19 infection[1] (Predi-COVID), qui a été initiée en avril 2020 pour identifier les facteurs de risque et les biomarqueurs importants associés à la gravité de l'infection par le COVID-19 au Luxembourg.

«*Notre travail n'a été possible que grâce à l'opportunité unique de réaliser un dépistage PCR à l'échelle de la population au Luxembourg à partir de mai 2020, qui nous a permis de recruter de nombreuses personnes infectées par le SRAS-CoV-2 ne présentant que des symptômes légers ou inexistants*», a reconnu Guy Fagherazzi, directeur du *Department of Precision Health* du LIH et l'un des deux investigateurs principaux (PI) du projet Predi-COVID.

En effet, l'équipe des infirmiers du *Clinical and Epidemiological Investigation Center* (CIEC) a rapidement mis en place en début de pandémie la collecte d'échantillons et de données auprès d'adultes positifs au COVID-19 sur tout le territoire du grand-duché, avec lesquels, depuis son lancement en avril 2020, l'étude a suivi l'évolution de la santé des patients pendant les trois premières semaines après leur diagnostic et au-delà.

Les résultats permettent d'anticiper une trajectoire de santé personnelle COVID-19

Pour obtenir une image complète des réponses immunitaires au stade précoce de l'infection par le COVID-19, les patients ont été classés en fonction de la gravité de leurs symptômes (asymptomatiques, peu sévères et hospitalisés).

En comparant les réponses immunitaires entre les différents groupes chez plus de 100 patients et contrôles, l'équipe a constaté que, dans les trois jours suivant le test PCR positif, il y avait une augmentation précoce des réponses immunitaires coordonnées uniquement chez les patients présentant des symptômes légers.

Des médiateurs immunitaires clés comme l'interféron gamma et la protéine 10 (IP-10) induite par l'interféron gamma ont temporairement augmenté dès le début en fonction de la quantité de virus présente dans l'organisme des patients présentant des symptômes légers.

Après trois semaines, ces marqueurs immunitaires sont restés élevés chez les patients hospitalisés, mais ont diminué pour atteindre des valeurs normales chez les sujets présentant une maladie atténuée.

L'augmentation précoce des biomarqueurs cruciaux chez les patients pré-

Januvia®
(sitagliptine, MSD)
Janumet®
(sitagliptine/metformine, MSD)
BE-DIA-00079 - Date of last revision: 01/2022.

sentant des symptômes légers s'est accompagnée d'une augmentation des cellules immunitaires réagissant spécifiquement au virus SRAS-CoV-2, comme les lymphocytes CD4 T, qui font partie de la branche adaptative du système immunitaire, et des cellules immunitaires innées à réaction précoce, comme les cellules présentatrices d'antigènes et les monocytes.

Fait très important, ces réactions immunitaires précoces ont anticipé la présence d'anticorps antiviraux spécifiques trois semaines plus tard chez les patients présentant des symptômes légers, une caractéristique qui était absente chez les patients hospitalisés.

Alors que les patients hospitalisés atteints de la maladie COVID-19 présentaient une réponse cellulaire T aussi forte que les patients atteints de la maladie moins grave, la fréquence des cellules de l'immunité innée et l'expression de molécules fonctionnelles clés sur ces cellules étaient remarquablement altérées dès le début de l'infection chez les patients hospitalisés.

Selon Christophe M. Capelle, doctorant luxembourgeois du LIH et premier auteur de l'étude, le fait d'activer de multiples fonctions immunitaires en parallèle et très tôt, de manière hautement coordonnée, semble contribuer de manière importante au résultat clinique bénéfique des patients présentant des symptômes légers.

Un succès qui témoigne du potentiel du Luxembourg en recherche translationnelle

«Ces résultats novateurs sont l'exemple parfait de l'énorme potentiel translationnel de notre infrastructure de recherche au Luxembourg», a commenté le Dr Hefeng.

> «Ces résultats novateurs sont l'exemple parfait de l'énorme potentiel translationnel de notre infrastructure de recherche au Luxembourg.» ***Dr Feng Hefeng***

«L'étude longitudinale Predi-COVID nous a donné un accès unique aux patients atteints de COVID-19 léger non hospitalisés et positifs au test PCR, ce qui nous a permis d'obtenir une image complète des signatures immunitaires protectrices distinctes au stade précoce chez les patients présentant des symptômes légers par rapport aux patients hospitalisés, aux individus asymptomatiques et aux contrôles pendant les premières vagues de la pandémie.»

«Notre travail fournit une riche ressource de données et d'échantillons cliniques qui offre une opportunité unique d'explorer et de comprendre pleinement toutes les facettes principales des changements immunologiques dynamiques et précoces consécutifs à une infection récente par le SRAS-CoV-2 chez des patients présentant des symptômes légers, en utilisant une approche impartiale, combinatoire et prospective», a ajouté Markus Ollert, directeur *du Department of Infection and Immunity* du LIH, qui est l'autre PI du projet Predi-COVID.

«Notre étude actuelle ne fournit pas seulement des informations sur le nombre et la fréquence d'un large spectre de cellules immunitaires contribuant à la défense contre des virus comme le SRAS-CoV-2 dans notre sang, mais aussi sur le statut fonctionnel et les caractéristiques des types de cellules immunitaires individuelles.»

Ces premiers résultats de recherche de l'étude Predi-COVID ont récemment été publiés dans la revue biomédicale *Cell Reports Medicine by Cell Press* sous le titre complet: «*Combinatorial analysis reveals highly coordinated early-stage immune reactions that predict later antiviral immunity in mild COVID-19 patients*».

Predi-COVID se poursuivra à partir de 2022 sous l'égide de CoVaLux (*COVID-19, Vaccination & long-term health consequences of COVID-19 in Luxembourg*), un effort de recherche national coordonné par *Research Luxembourg* pour répondre aux principales questions sans réponse liées au COVID-19, avec un intérêt particulier pour l'efficacité de la vaccination et l'impact sanitaire à plus long terme du COVID-19.

Financement et collaborations

Les efforts de recherche en cours sont coordonnés conjointement par le LIH, l'*Integrated Biobank of Luxembourg* (IBBL), le Laboratoire National de Santé (LNS), *Research Luxembourg,* le *Luxembourg Centre for Systems Biomedicine* (LCSB) de l'Université du Luxembourg, le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), le Fonds National de la Recherche Luxembourg, la Fondation André Losch et le gouvernement luxembourgeois. ■

Référence:
1. Fagherazzi G, Fischer A, Betsou F, et al. Protocol for a prospective, longitudinal cohort of people with COVID-19 and their household members to study factors associated with disease severity: the Predi-COVID study. BMJ Open 2020;10:e041834. doi:10.1136/bmjopen-2020-041834.

AVAILABLE IN LUXEMBOURG

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

BRAFTOVI® + cetuximab

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

A BREAKTHROUGH IN **OVERALL SURVIVAL**

from a Phase 3 trial in *BRAF*^{V600E}-mutant mCRC[3]

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

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

pierrefabre-oncologie.be

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

Pierre Fabre Oncology

BRAFTOVI® (encorafenib) capsules

20220284 - CRC - March 2022

Shortened SmPC for Braftovi® 50 mg and 75 mg hard capsules

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Braftovi 50 mg and 74 mg hard capsules. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Braftovi 50 mg hard capsules: Each hard capsule contains 50 mg of encorafenib. Braftovi 75 mg hard capsules: Each hard capsule contains 75 mg of encorafenib. **PHARMACEUTICAL FORM:** Hard capsule (capsule). Braftovi 50 mg hard capsules: Orange opaque cap and flesh opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 50mg" on the body. The length of the capsule is approximately 22 mm. Braftovi 75 mg hard capsules: Flesh coloured opaque cap and white opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 75mg" on the body. The length of the capsule is approximately 23 mm. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Encorafenib is indicated in combination with binimetinib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation (see sections 4.4 and 5.1). Encorafenib is indicated in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy (see sections 4.4 and 5.1 of full SmPC). **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Encorafenib treatment should be initiated and supervised under the responsibility of a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. Posology: *Melanoma:* The recommended dose of encorafenib is 450 mg (six 75 mg capsules) once daily, when used in combination with binimetinib. *Colorectal cancer:* The recommended dose of encorafenib is 300 mg (four 75 mg capsules) once daily, when used in combination with cetuximab. *Dose modification: Melanoma:* The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary interruption or treatment discontinuation of encorafenib. For information on the posology and recommended dose modifications of binimetinib, see section 4.2 of binimetinib SmPC. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib in melanoma indication:** Starting dose: 450 mg once daily- 1st dose reduction: 300 mg once daily- 2nd dose reduction: 200 mg once daily- Subsequent modification: There are limited data for dose reduction to 100 mg once daily. Encorafenib should be permanently discontinued if patient is unable to tolerate 100 mg once daily. Administration of encorafenib at a dose of 450 mg once daily as a single agent is not recommended. If binimetinib is temporarily interrupted, encorafenib should be reduced at 300 mg once daily during the time of binimetinib dose interruption (see section 4.2 of binimetinib Summary of Product Characteristics [SmPC]) as encorafenib is not well tolerated at the dose of 450 mg as a single agent. If binimetinib is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued. If encorafenib is temporarily interrupted, binimetinib should be interrupted. If encorafenib is permanently discontinued, then binimetinib should be discontinued. If treatment-related toxicities occur, then encorafenib and binimetinib should be dose reduced, interrupted or discontinued. Dose modifications are necessary for binimetinib only (adverse reactions primarily related to binimetinib) for the following: retinal pigment epithelial detachment (RPED), retinal vein occlusion (RVO), interstitial lung disease/pneumonitis, cardiac dysfunction, creatine phosphokinase (CK) elevation and rhabdomyolysis, and venous thromboembolism (VTE). If one of these toxicities occurs, see section 4.2 of binimetinib SmPC for dose modification instructions for binimetinib. *Colorectal cancer:* The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary interruption or treatment discontinuation of encorafenib. For information on the posology and recommended dose modifications of cetuximab, see section 4.2 of cetuximab SmPC. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with cetuximab in CRC indication:** Starting dose: 300 mg once daily -1st dose reduction: 225 mg once daily- 2nd dose reduction: 150 mg once daily. If encorafenib is permanently discontinued, cetuximab should be discontinued. If cetuximab is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued. *Melanoma and colorectal cancer: For new primary cutaneous malignancies:* No dose modifications are required for encorafenib. *For new primary non-cutaneous RAS mutation-positive malignancies:* it should be considered to discontinue encorafenib permanently. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for selected adverse reactions[a]:** *Cutaneous reactions:* Grade 2: Encorafenib should be maintained. If rash worsens or does not improve within 2 weeks with treatment, encorafenib should be withheld until Grade 0 or 1 and then resumed at the same dose. - Grade 3: Encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and resumed at the same dose if first occurrence, or resumed at a reduced dose if recurrent Grade 3. - Grade 4: Encorafenib should be permanently discontinued. *Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES):* Grade 2: Encorafenib should be maintained and supportive measures such as topical therapy should be instituted. If not improved despite supportive therapy within 2 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and treatment should be resumed at same dose level or at a reduced dose. - Grade 3: Encorafenib should be withheld, supportive measures such as topical therapy should be instituted, and the patient should be reassessed weekly. Encorafenib should be resumed at same dose level or at a reduced dose level when improved to Grade 0 or 1. *Uveitis including iritis and iridocyclitis:* Grade 1-3: If Grade 1 or 2 uveitis does not respond to specific (e.g. topical) ocular therapy or for Grade 3 uveitis, encorafenib should be withheld and ophthalmic monitoring should be repeated within 2 weeks. If uveitis is Grade 1 and it improves to Grade 0, then treatment should be resumed at the same dose. If uveitis is Grade 2 or 3 and it improves to Grade 0 or 1, then treatment should be resumed at a reduced dose. If not improved within 6 weeks, ophthalmic monitoring should be repeated and encorafenib should be permanently discontinued. - Grade 4: Encorafenib should be permanently discontinued and a follow up with ophthalmologic monitoring should be performed. *QTc Prolongation:* QTcF > 500 ms and change ≤ 60 ms from pre-treatment value: Encorafenib should be withheld (see monitoring in section 4.4 of full SmPC). Encorafenib should be resumed at a reduced dose when QTcF ≤500 ms. Encorafenib should be discontinued if more than one recurrence. - QTcF>500 ms and increased by >60 ms from pre-treatment values: Encorafenib should be permanently discontinued (see monitoring in section 4.4 of full SmPC). *Liver laboratory abnormalities:* Grade 2 (aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) >3x ≤5x upper limit of normal (ULN)): Encorafenib should be maintained. If no improvement within 4 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 or to pre-treatment/baseline levels and then resumed at the same dose. - First occurrence of Grade 3 (AST or ALT >5x ULN and blood bilirubin >2x ULN): Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. - First occurrence of Grade 4 (AST or ALT >20 ULN): Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. Or, encorafenib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 (AST or ALT > 5x ULN and blood bilirubin > 2x ULN): It should be considered to permanently discontinue encorafenib. - Recurrent Grade 4 (AST or ALT > 20 ULN): Encorafenib should be permanently discontinued. [a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. **Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for other adverse reactions:** Recurrent or intolerable Grade 2 adverse reactions /First occurrence of Grade 3 adverse reactions: Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. - First occurrence of any Grade 4 adverse reaction: Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. Or, encorafenib should be permanently discontinued. - Recurrent Grade 3 adverse reactions: Permanent discontinuation of encorafenib should be considered. - Recurrent Grade 4 adverse reactions: Encorafenib should be permanently discontinued. *Duration of treatment:* Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity. *Missed doses:* If a dose of encorafenib is missed, the patient should only take the missed dose if it is more than 12 hours until the next scheduled dose. *Vomiting:* In case of vomiting after administration of encorafenib, the patient should not take an additional dose and should take the next scheduled dose. *Special populations: Elderly patients:* No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2 of full SmPC). *Hepatic impairment:* Patients with mild to severe hepatic impairment may have increased encorafenib exposure (see section 5.2 of full SmPC). Administration of encorafenib should be undertaken with caution at a dose of 300 mg once daily in patients with mild hepatic impairment (Child Pugh Class A). No dosing recommendation can be made in patients with moderate (Child Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment. *Renal impairment:* No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment based on a population pharmacokinetics (PK) analysis. There are no clinical data with encorafenib in patients with severe renal impairment. Therefore, the potential need for dose adjustment cannot be determined. Encorafenib should be used with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2of full SmPC). *Paediatric population:* The safety and efficacy of encorafenib have not yet been established in children and adolescents. No data are available. Method of administration: Braftovi is for oral use. The capsules are to be swallowed whole with water. They may be taken with or without food. The concomitant administration of encorafenib with grapefruit juice should be avoided (see sections 4.4 and 4.5 of full SmPC). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of safety profile: The safety of encorafenib (450 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 274 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the pooled Combo 450 population), based on two Phase II studies (CMEK162X2110 and CLGX818X2109) and one Phase III study (CMEK162B2301, Part 1). At the recommended dose (n = 274) in patients with unresectable or metastatic melanoma, the most common adverse reactions (≥25%) occurring in patients treated with encorafenib administered with binimetinib were fatigue, nausea, diarrhoea, vomiting, retinal detachment, abdominal pain, arthralgia, blood CK increased and myalgia. The safety of encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 257 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the Combo 300 population), based on the Phase III study (CMEK162B2301, Part 2). The most common adverse reactions (≥25%) occurring in patients treated with encorafenib 300 mg administered with binimetinib were fatigue, nausea and diarrhoea. The encorafenib single agent (300 mg orally once daily) safety profile is based on data from 217 patients with unresectable or metastatic BRAF V600-mutant melanoma (hereafter referred to as the pooled encorafenib 300 population). The most common adverse drug reactions (ADRs) (≥25%) reported with encorafenib 300 were hyperkeratosis, alopecia, PPES, fatigue, rash, arthralgia, dry skin, nausea, myalgia, headache, vomiting and pruritus. The safety of encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with cetuximab (dosed as per its SmPC) was evaluated in 216 patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer, based on the phase III study ARRAY-818-302. The most common ADRs (≥5%) reported in this population were: fatigue, nausea, diarrhoea, dermatitis acneiform, abdominal pain, arthralgia/ musculoskeletal pain, decreased appetite, rash and vomiting. The rate of all study drug discontinuation due to any adverse reaction was 1.9 % in patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab. Tabulated list of adverse reactions: Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and the following frequency convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥1/10,000 to < 1/1,000), 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. **ADVERSE REACTIONS: Encorafenib single agent 300 mg (n = 217): Neoplasms benign, malignant and unspecified:** Very common: Skin papilloma*; Melanocytic nevus- Common: cuSCC [a]; New Primary Melanoma*- Uncommon: Basal cell carcinoma. **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity[b]. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Decreased appetite- **Psychiatric disorders:** Very common: Insomnia. **Nervous system disorders:** Very common: Headache*; Neuropathy peripheral*; Dysgeusia*- Common: Facial paresis[c]. **Eye disorders:** Uncommon: Facial paresis[c]. **Cardiac disorders:** Common: Supraventricular tachycardia[d]. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Nausea; Vomiting*; Constipation- Uncommon: Pancreatitis*. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: PPES; Hyperkeratosis*; Rash*; Dry skin*; Pruritus*; Alopecia*; Erythema [e]; Skin hyperpigmentation*- Common: Dermatitis acneiform*; Skin exfoliation[f]; Photosensitivity*. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia*; Myalgia[g]; Pain in extremity; Back pain - Common: Arthritis *. **Renal and urinary disorders:** Common: Renal failure *. **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue *; Pyrexia*. **Investigations:** Very common: Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased*- Common: Transaminase increased*; Blood creatinine increased*; Lipase increased - Uncommon: Amylase increased. **Encorafenib 450 mg in combination with binimetinib (n = 274): Neoplasms benign, malignant and unspecified:** Common: cuSCC[a]; Basal cell carcinoma*; Skin papilloma*. **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Anaemia. **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity[b]. **Nervous system disorders:** Very common: Neuropathy peripheral*; Dizziness*; Headache*- Common: Dysgeusia*- Uncommon: Facial paresis[c]. **Eye disorders:** Very common: Visual impairment*; RPED *- Common: Uveitis *. **Cardiac disorders:** Common: LVD[h]. **Vascular disorders:** Very common: Haemorrhage[i]; Hypertension * - Common: VTE[j]. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Nausea; Vomiting*; Constipation; Abdominal pain*; Diarrhoea* - Common: Colitis [k] -Uncommon: Pancreatitis*. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Hyperkeratosis*; Rash*; Dry skin*; Pruritus*; Alopecia*- Common: Dermatitis acneiform*; PPES; Erythema*; Panniculitis*; Photosensitivity*. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia*; Muscular disorders/ Myalgia[l]; Pain in extremity; Back pain- Uncommon: Rhabdomyolysis. **Renal and urinary disorders:** Common: Renal failure *. **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue*; Pyrexia*; Peripheral oedema[m]. **Investigations:** Very common: Blood creatine phosphokinase increased; Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased*; Transaminase increased*- Common: Blood alkaline phosphatase increased; Blood creatinine increased*; Amylase increased; Lipase increased. **Encorafenib 300 mg in combination with cetuximab (n = 216): Neoplasms benign, malignant and unspecified:** Very common: Melanocytic naevus - Common: cuSCC[a]; Skin; papilloma*; New Primary Melanoma*- Uncommon: Basal cell carcinoma. **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity[b]. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Decreased appetite. **Psychiatric disorders:** Very common: Insomnia. **Nervous system disorders:** Very common: Neuropathy peripheral*; Headache*- Common: Dizziness*; Dysgeusia. **Cardiac disorders:** Common: Supraventricular tachycardia[d]. **Vascular disorders:** Very common: Haemorrhage[i]. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Nausea; Vomiting; Constipation; Abdominal pain*; Diarrhoea*- Uncommon: Pancreatitis*. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Dermatitis acneiform*; Rash*; Dry skin*; Pruritus*- Common: Skin; Hyperpigmentation; PPES; Hyperkeratosis*; Alopecia; Erythema[e]- Uncommon: Skin exfoliation[f]. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia/Musculoskeletal pain*; Myopathy/Muscular disorder*; Pain in extremity; Back pain. **Renal and urinary disorders:** Common: Renal failure *. **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue*; Pyrexia*. Investigations: Common: Blood creatinine increased*; Transaminase increased*- Uncommon: Amylase increased; Lipase increased. *composite terms which included more than one preferred term. [a] includes, but not limited to, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. [b] includes, but not limited to, angioedema, drug hypersensitivity, hypersensitivity, hypersensitivity vasculitis, urticaria and anaphylactic reaction. [c] includes facial nerve disorder, facial paralysis, facial

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

Pierre Fabre Oncology

BRAFTOVI® (encorafenib) capsules

La religion de l'employeur médical en droit européen

Les enjeux de diversité religieuse en entreprise et de liberté de religion des travailleurs soulèvent des débats juridiques et politiques passionnés. Toutefois, la question religieuse peut s'inviter sur le lieu de travail d'une autre manière. En effet, dans certaines circonstances, l'employeur souhaite restreindre les droits des travailleurs en raison des convictions qu'il défend. Cette hypothèse prend une coloration particulière dans le monde de la santé, où l'éthique est présente partout. Qu'en dit la jurisprudence européenne?

Romain Mertens
Chercheur en droits fondamentaux (UNamur)

La science juridique désigne généralement sous le vocable «*entreprises de tendance*» les entreprises et organisations qui souhaitent imposer des devoirs particuliers à leurs travailleurs, en raison de la religion qu'elles défendent.

Dans le domaine de la santé, on pense en premier lieu aux cliniques confessionnelles, qui dépendent d'une communauté religieuse. Dans d'autres pays européens, on trouve également des hôpitaux qui répondent à cette définition, mais tel n'est pas le cas à Luxembourg. On peut également songer à des cabinets médicaux ou à des officines pharmaceutiques organisées autour d'une religion.

Ces organisations souhaitent souvent embaucher des travailleurs qui partagent leurs valeurs et qui pourront incarner l'éthique qu'elles défendent. Cependant, une sélection des travailleurs basée sur les convictions constitue en principe une discrimination interdite. En droit de l'Union européenne, une exception est toutefois prévue pour les entreprises de tendance.

Aux termes de l'article 4, § 2, de la directive 2000/78, «*dans le cas des activités professionnelles d'églises et d'autres organisations publiques ou privées dont l'éthique est fondée sur la religion ou les convictions, une différence de traitement fondée sur la religion ou les convictions d'une personne ne constitue pas une discrimination lorsque, par la nature de ces activités ou par le contexte dans lequel elles sont exercées, la religion ou les convictions constituent une exigence professionnelle essentielle, légitime et justifiée eu égard à l'éthique de l'organisation.*»

En principe, l'exception ne vise que des pratiques déjà en vigueur en droit national lors de l'adoption de la directive européenne. Il s'agit donc bien d'une exception au principe de non-discrimination.

> «Il convient cependant d'être prudent, car certains employeurs pourraient être tentés d'invoquer la «laïcité» de leur entreprise pour restreindre les libertés des travailleurs.»

La directive précise aussi que l'exception ne peut justifier une différence de traitement sur la base d'un autre motif protégé, tel que l'orientation sexuelle. En droit luxembourgeois, le Code du travail transpose fidèlement l'exception en son article L. 252-1 (2).

Outre la possibilité de sélectionner leurs travailleurs au stade de l'embauche, les employeurs religieux sont également fondés à «*requérir des personnes travaillant pour elles une attitude de bonne foi et de loyauté envers l'éthique de l'organisation.*»

Si un devoir de loyauté s'applique dans toute entreprise ou organisation et interdit, par exemple, au travailleur de dénigrer son employeur, l'obligation est renforcée dans le cas d'une entreprise de tendance. Un travailleur qui prendrait publiquement position contre la doctrine religieuse de son entreprise serait visé par cette exigence. En pratique, une clinique confession-

nelle pourrait aussi demander à ses travailleurs de ne pas porter un signe d'une autre religion.

Sur le plan des convictions visées par ce régime d'exception, les croyances religieuses, de même que les convictions philosophiques, en font partie. L'interprétation stricte du terme «convictions» semble, en revanche, fermer la porte aux convictions politiques ou syndicales. Pour ce qui est de la neutralité, l'on s'accorde en général pour considérer qu'il ne peut s'agir d'une conviction.

Quant à la laïcité, qui est de plus en plus revendiquée par des organisations qui participent à une mission d'intérêt public, la question est débattue. Au Grand-Duché du Luxembourg, tout comme en Belgique ou aux Pays-Bas, ce n'est pas le principe de laïcité qui s'applique à l'État, mais plutôt celui de neutralité. Toujours est-il que les défenseurs de la laïcité peuvent invoquer l'arrêt Lautsi, dans lequel la Cour européenne des droits de l'homme a jugé que «*les partisans de la laïcité sont en mesure de se prévaloir de vues atteignant le "degré de force, de sérieux, de cohérence et d'importance" requis pour qu'il s'agisse de "convictions" au sens des articles 9 de la Convention et 2 du Protocole n° 1.*»

Il convient cependant d'être prudent, car certains employeurs pourraient être tentés d'invoquer la «*laïcité*» de leur entreprise pour restreindre les libertés des travailleurs.

Les principes établis par la jurisprudence de la Cour européenne des droits de l'homme

Une décision rendue en 1989 concerne précisément un hôpital de confession catholique, situé en Allemagne. De nombreuses affaires viennent d'Allemagne, compte tenu de la place importante qu'y occupent les communautés religieuses.

En l'espèce, la décision souligne qu'il s'agit d'un «organisme établi sur la base de certaines convictions et jugements de valeur qu'il considère comme indispensable à l'accomplissement de ses fonctions dans la société.»

Le licenciement d'un médecin qui travaillait dans cet hôpital est jugé valable. En effet, il avait, avec de nombreuses personnes, signé une lettre ouverte dans laquelle il s'opposait à la doctrine religieuse relative à l'interruption volontaire de grossesse. Une telle

LIPERTANCE®
atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine
SERVIER

position a été jugé incompatible avec la doctrine de son employeur, ce qui a permis le licenciement.

Dans les années 2000, la Cour européenne des droits de l'homme a été confrontée à plusieurs affaires concernant des employeurs religieux. Même si ces dernières ne concernaient pas directement des acteurs du monde de la santé, les principes que la Cour a dégagés leur sont applicables également. En substance, la Cour recherche si un équilibre a été réalisé entre le droit à l'autonomie de l'organisation religieuse, d'une part, et le droit à la vie privée et familiale du travailleur, d'autre part.

Plusieurs facteurs entrent en ligne de compte dans l'analyse de la Cour. Le risque d'atteinte à la crédibilité du message défendu par l'organisation est un élément très important. Il sera renforcé par la publicité éventuelle de l'attitude contraire du travailleur. Plus celui-ci adopte une posture visiblement opposée à la doctrine de son employeur, plus l'atteinte à la crédibilité de ce dernier risque d'être justifiée.

Par ailleurs, la fonction du travailleur est importante. S'il occupe un rôle mineur au sein de l'organisation, l'exigence de loyauté est plus faible que s'il joue un rôle de premier plan dans la diffusion du message.

Ainsi, une personne ayant un contact direct avec le public ou un poste dans la hiérarchie sera davantage sujette à une obligation de loyauté renforcée.

L'impact du licenciement sur le travailleur est susceptible de jouer un rôle. Compte tenu de la nature de leurs fonctions, certains travailleurs auront davantage de difficulté à se réinsérer professionnellement. Toutefois, ce n'est probablement pas un critère pertinent dans le monde de la santé, un médecin ou un infirmier pouvant toujours exercer dans un autre hôpital.

En résumé, il s'agit donc d'une approche procédurale, dans laquelle la Cour laisse aux États une certaine marge d'appréciation, tout en vérifiant que leurs juridictions ont bien pesé les différents éléments dans la balance.

L'approche stricte de la Cour de justice

Ce n'est qu'en 2018 que la Cour de justice de l'Union européenne a eu l'occasion de se prononcer sur l'exception prévue par la directive 2000/78. Disons-le d'emblée: elle semble avoir opté pour une approche protectrice du travailleur.

Tout d'abord, elle requiert un «*contrôle juridictionnel effectif*» de la part des tribunaux. Ensuite, elle fixe plusieurs critères pour apprécier la validité d'une règle prise par une entreprise de tendance.

Premièrement, «*l'appartenance à la religion ou l'adhésion aux convictions sur lesquelles est fondée l'éthique de l'église ou de l'organisation en cause doit apparaître nécessaire en raison de l'importance de l'activité professionnelle en cause.*»

Deuxièmement, l'exigence ne doit pas être invoquée pour d'autres objectifs que ceux de l'affirmation de l'éthique ou la défense de l'autonomie de l'organisation.

Troisièmement, l'entreprise de tendance doit «*démontrer, à la lumière des circonstances factuelles du cas d'espèce, que le risque allégué d'atteinte à son éthique ou à son droit à l'autonomie est probable et sérieux.*»

Une affaire en particulier concerne le monde de la santé. Il s'agissait d'un médecin-chef travaillant dans un hôpital géré par la société IR, qui dépend de Caritas. Après un divorce, il se remarie civilement avec une autre femme. Suite à cela, son employeur le licencie pour manquement à la doctrine catholique. Dans l'affaire en cause, la Cour de justice estime que «*l'adhésion à cette conception du mariage n'apparaît pas nécessaire pour l'affirmation de l'éthique d'IR compte tenu des activités professionnelles exercées par JQ, à savoir la fourniture, dans le milieu hospitalier, de conseils et de soins médicaux ainsi que la gestion du service de médecine interne.*»

En l'espèce, il semblait difficile pour l'employeur de soutenir que le travailleur devait respecter strictement la doctrine catholique, alors que l'hôpital acceptait de recruter des médecins appartenant à d'autres religions. De plus, une sanction plus mesurée aurait été d'enlever sa fonction de médecin-chef au travailleur, sans le licencier.

Pour conclure, l'enjeu est d'atteindre un équilibre qui respecte à la fois les droits du travailleur et l'autonomie de l'organisation religieuse. Les tribunaux sont donc face à un périlleux exercice d'équilibriste.

Dans la jurisprudence récente, il semble néanmoins que la Cour de justice a opté pour une protection renforcée du travailleur. En particulier, un licenciement basé sur le divorce, le remariage ou l'orientation sexuelle d'un travailleur est aujourd'hui plus difficile à obtenir que par le passé, voire impossible. Si les travailleurs directement responsables de la promotion de l'éthique de l'organisation sont soumis à un devoir de loyauté important, les autres fonctions paraissent davantage protégées. ■

> «L'enjeu est d'atteindre un équilibre qui respecte à la fois les droits du travailleur et l'autonomie de l'organisation religieuse.»

Repatha® (evolocumab)

Pour les patients à haut risque CV,

Bousculez le *STATU QUO*

AVEC REPATHA®

- Réduire le LDL-C
- Réduire le risque CV[1]

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 cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse. *Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie chez l'adulte* : La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. Populations spéciales : *Patients âgés (≥ 65 ans) :* Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. *Patients insuffisants rénaux :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir la rubrique 5.2). *Patients insuffisants hépatiques :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ; voir la rubrique 4.4 pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère. *Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité de Repatha n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ou chez les patients pédiatriques présentant d'autres types d'hyperlipidémie. Mode d'administration : Voie sous-cutanée. L'evolocumab doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. L'evolocumab ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. *Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli* : La dose de 140 mg doit être administrée en utilisant un seul stylo prérempli. La dose de 420 mg doit être administrée en utilisant trois stylos prérempli 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), 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 : Œdème de Quincke. *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* Fréquent : Dorsalgie, arthralgie, myalgie. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Fréquent : Réactions au site d'injection[1] ; 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 évaluant les effets de Repatha a été réalisée chez 158 patients pédiatriques âgés de ≥ 10 à < 18 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et les données de sécurité pour cette population pédiatrique ont été cohérentes avec le profil de sécurité connu du médicament chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Vingt-six patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités par Repatha dans les études cliniques réalisées chez les patients âgés de ≥ 10 à < 18 ans. Aucune différence en matière de sécurité n'a été constatée entre les patients pédiatriques et les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. Sujets âgés : Parmi les 18 546 patients traités par evolocumab au cours des essais cliniques en double aveugle, 7 656 (41,3 %) avaient ≥ 65 ans, et 1 500 (8,1 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes. Immunogénicité : Dans des études cliniques, 0,3 % des patients (48 patients sur 17 992) qui ont reçu au moins une dose d'evolocumab ont développé des anticorps de liaison. Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux 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 ; Division Vigilance ; Avenue Galilée 5/03 ; 1210 BRUXELLES ; Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be ; E-mail adr@afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé ; Division de la Pharmacie et des Médicaments ; 20, rue de Bitbourg ; L-1273 Luxembourg-Hamm ; Tél : (+352) 2478 5592 ; E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local :** s.a. Amgen, Telecomlaan 5-7, B-1831 Diegem, tél 02/775.27.11. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/15/1016/002-005. **Statut légal de délivrance :** Médicament sur prescription médicale. **Date de mise à jour du RCP abrégé :** novembre 2021.

CV: cardiovasculaire; 1. Repatha® Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

E.R. s.a. Amgen Telecomlaan 5-7 1831 Diegem - LU-REP-0322-00001 V1.0 – date de creation 3 mars 2022

AMGEN®

Esculape et Télesphore

Une médecine sans dieux? Même Hippocrate au 5ème siècle av. Chr., pourtant défenseur d'une médecine rationnelle, n'aurait pas osé écarter les divinités… son fameux serment ne commençait-t-il pas par une invocation aux dieux? Le grand public tout comme les médecins continuaient à les invoquer - en témoignent les innombrables sanctuaires de type asclépiéion, qui, de nos jours, font le bonheur des offices de tourisme: à Epidaure sur la péninsule du Péloponnèse, à Chania et à Lebena sur l'île de Crète, sur l'île de Cos, sur le versant sud de l'acropole d'Athènes…

Dr Henri Kugener

Les Grecs vénéraient Asklépios comme un dieu de la santé depuis le 4ème siècle avant Christ, un culte pratiqué dans des temples et sanctuaires appelés asclépiéions - le plus ancien se trouve en Thessalie à Trekna (l'actuel Trikala). Le plus célèbre était celui de Pergame en Asie Mineure; celui qui de nos jours est touristiquement le mieux exploité, est celui de Cos, la patrie d'Hippocrate. Le culte d'Asclépios se répandait rapidement en Grèce continentale, le centre principal de son culte devenant Épidaure sur le Péloponnèse, d'où il se propagea notamment à Corinthe et aux cités de Grande Grèce. Il disposait de son propre sanctuaire à Delphes, à l'intérieur de celui consacré à Apollon - un culte des plus populaires puisqu'on dénombre aujourd'hui trois cent vingt de ses temples dans la sphère grecque.

Les Romains reprirent le culte et faisaient d'Asklepios leur dieu de la santé Esculape - introduction du culte à Rome en 293 av. Chr. Un temple sur l'île tibérine, un deuxième à Fregellae (l'actuelle ville d'Arce dans le Latium). Somme tout il faut dire que le culte prit mal en Italie du fait de son caractère trop «grec»: les Romains avaient peu d'affinités pour les incubations qui se pratiquaient régulièrement dans les asclépéions.

Le culte en terre tréviroise: un asclépéion se trouve à Trèves, emmuré dans les substructions de l'Hospice des Borroméens (Heinz Cüppers, Der Tempel des Asklepios an der Moselbrücke zu Trier, dans: Kurtrierisches Jahrbuch, N°22, 1982, p.7-13). Une représentation d'Esculape se retrouve à Bettange au Luxembourg.

Le culte en Europe de l'E s t: en 342 av. Chr., l'actuelle ville de Plovdiv fut conquise par Philippe II de Macédoine, père d'Alexandre le Grand, qui la nomma Philippopolis. Plus tard, elle devint indépendante dans le cadre des royaumes thraces. En 72 av. Chr., elle fut occupée par le général romain Terentius Varro Luculus (116 av.-56 apr. Chr.) et incorporée définitivement dans l'Empire romain sous l'empereur Claudius en 46 apr. Chr. - un carrefour important et riche appelé «*la plus grande et la plus belle de toutes les villes*» par l'écrivain Lucien de Samosata (125-180 apr. Chr.). A Philippopolis le culte d'Esculape rivalisait avec d'autres religions du fait de la tolérance romaine sur le plan religieux attestée par les nombreux temples dédiés à des divinités très diverses: le dieu cavalier de la population thrace, les dieux du panthéon romain, Esculape, Hygie, Apollon, le dieu égyptien Sérapis, la déesse d'Asie Mineure Cybèle, le dieu perse Mithra, le dieu des Thraces Heros. La ville comptait un nombre important de juifs qui construisirent, au 2ème siècle apr. Chr., une grande synagogue. Vers la fin du 3ème siècle, une communauté chrétienne de Philippopolis importante s'était développée. Ce cocktail est à l'image de la grande diversité ethnique de la ville. Sous l'influence romaine la représentation d'Esculape se mua en celle d'un homme barbu, sous l'influence thracienne, il finissait par être représenté barbu et, en surplus, à cheval - une évolution bien documentée dans le sanctuaire thrace de Glava Panega !

Le sort du dieu à dos de cheval est épargné à «notre» Esculape. Il est debout, vêtu de sa toge gréco-romaine, sans cheval.

Le petit autel privé (18x12x2 cm) resp. l'ex-voto issu d'une fouille privée sur le site de l'ancienne ville de Plovdiv en Bulgarie nous ramène aux origines de la médecine européenne. Esculape au centre, le serpent sur sa droite, Télesphore sur sa gauche.

> «Télesphore est un porte-bonheur celtique, ni plus ni moins, un bon esprit associé au culte des dieux de la santé dès le 1er siècle av. Chr.»

Gravure du 19ème siècle eprésentant la statue d'Esculape et Telesphore.

Son fidèle compagnon Télesphore, que déjà les anciens Grecs lui avait associé, ce petit bonhomme fut repris par les Romains, ensemble avec son «père» Esculape, dans la compagnie duquel il est souvent représenté, tout comme d'ailleurs sa «soeur» Hygie.

Sur notre relief nous le retrouvons, enfant/nain, pieds nus, vêtu d'une pèlerine munie d'un capuchon. Cet habit chaud le caractérise comme importé d'une région froide voire nordique. Reinach (p.348) de conclure «Nous sommes portés à conclure que Télesphore est un dieu thrace» (Salomon Reinach, Télesphore, dans: *Revue des Études Grecques*, 1901 14-59-60 pp.343-349). En cela il serait le digne descendant de son maître Esculape, à qui on attribue également une origine thrace (Bakardjiew, Thracian origin of Asclepius, god of healing, Ther Hung, 17(3), pp.144-146, 1969). Les chercheurs modernes voient ce petit personnage dans un contexte un peu plus vaste et l'interprètent comme un dieu de la mythologie celtique avant d'être intégré au culte d'Asclépios.

Son image est assez fréquente en Gaule, mais on trouve les représentations principalement en Anatolie (l'actuelle Turquie centrale), dans la région du Danube et en Thrace. Il aurait accompagné la migration des Galates (ces peuples dits plus tard «gallo-grecs») vers l'Asie Mineure au 3ème siècle av. Chr. (Télesphore, un petit esprit guérisseur et voyageur, L'AnticoPédie, Ressources pédagogiques, 29 août 2019).

Des monnaies à l'effigie de Télesphore apparaissent du temps d'Hadrien (Bernhard Weisser, Asklepios auf antiken Münzen in Epidauros, Athen und Pergamon, dans: T. Lehmann (Hrsg.), Wunderheilungen in der Antike. Von Asklepios zu Felix Medicus (Oberhausen 2006): 62-81. 2006 p.71).

La signification médicale de Télesphore est controversée. Qu'attendait-on de lui? «Telos (substantif)/phero (verbe)» signifie littéralement «qui porte l'achèvement» resp. «qui apporte des fruits». En interprétant ces mots comme «qui apporte les fruits mûrs», «qui accomplit» on admet(tait) que Télesphore était associé à la convalescence, qu'il restaurait la force des hommes et leur rendait la vigueur et l'endurance que la maladie ou les blessures leur avaient ôtées, apportant le rétablissement et la cicatrisation des blessures et des plaies. Or, personne ne sait, quel nom ce petit nain portait chez les Celtes et les Thraces en particulier et quel sens donnait dans la bouche d'un Grec ce mot «Télesphoros» si énigmatique.

Il est un porte-bonheur celtique, ni plus ni moins, un bon esprit associé au culte des dieux de la santé dès le 1er siècle av. Chr. - à Pergame en particulier (actuelle ville de Bergama au nord de Smyrne/Turquie).

La sagesse et la raison politique conseillaient de mélanger l'ancien et le neuf. De Pergame cette association se serait propagée à Epidaure (l'actuelle ville de Paleá Epídavros sur le Péloponnèse) au coeur du monde grec. ■

CAS CLINIQUE

Tais-toi quand tu manges!

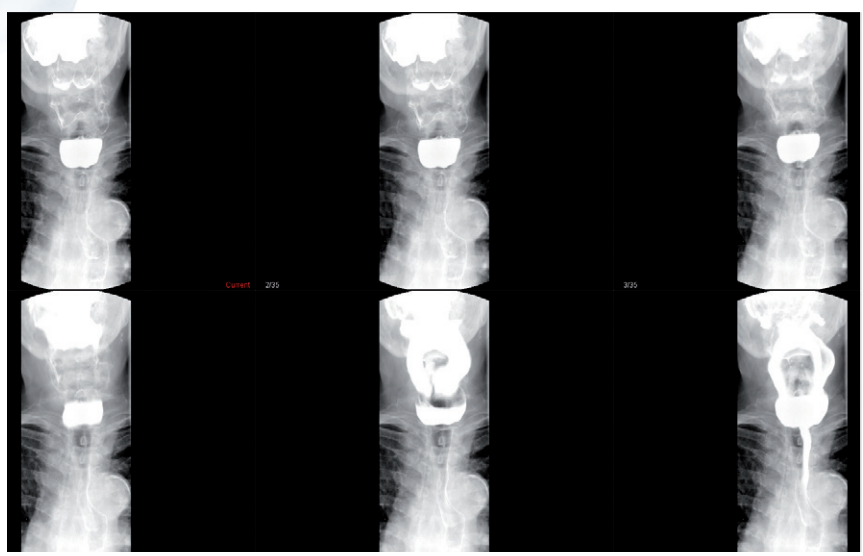
Un homme, presqu'octogénaire, est adressé aux Urgences pour lombalgie invalidante et altération de l'état général dans les suites d'une chute à domicile intervenue 1 semaine plus tôt.

Dr A.M. Bilas

Parmi ses **antécédents**, on relève notamment une HTA, un diabète de type 2 (2001), une IRC stade IIIa, une bronchopneumonie d'inhalation en 2018, une maladie ulcéreuse gastro-duodénale récidivante et un diverticule de Zenker connu depuis 2007.

Son **traitement habituel** est fait notamment de lercanidipine 10 mg, pantoprazole 40 mg, metformax 850 mgx2, lormétazépam 2 mg. Le prothypendyl 80 mg a été arrêté récemment.

L'examen clinique est banal, notamment sur le plan cardiorespiratoire et neurologique. Présence d'une douleur exquise à la palpation lombaire haute.



La radiographie met en évidence un **tassement de L1** avec minime rétropulsion du mur postérieur.
La biologie montre une discrète anémie (11,1 g/dl), leucocytose normale (8500/mm³) avec neutrophilie (88,3%) et lymphopénie (460/mm³), CRP 185 mg/l, créatinine 3.12mg/dl, CPK (périphériques) 855U/l, transaminases x3 et LDH x 1.5.
Devant le syndrome inflammatoire, une bactériologie urinaire et une PCR Coronavirus sont réalisées et rentreront négatives; le scanner thoracique décrira la présence de plusieurs petits foyers bronchiolitiques et péribronchitiques d'allure infectieuse au sein du lobe moyen et dans la partie antéro-latérale du lobe supérieur droit.
Une antibiothérapie empirique est débutée (Ceftriaxone). L'examen direct des expectorations montrera 5 GB et 20 cellules épithéliales/champ, MRSA (+++) à la culture.
Au surlendemain de son admission, le patient présente une **détresse respiratoire aigüe** avec hypoxémie et doit être intubé. Aux Soins intensifs, hémocultures (-), bactériologie des aspirations endotrachéales (+) pour MRSA (+++) mais seulement 2 GB et 2 cellules épithéliales/champ. La biologie indique une anémie à 8 g/dl, une leucopénie (3800/mm³) avec lymphopénie (390/mm³), la CRP est à 347 mg/l. La fonction rénale est améliorée sous hydratation (créatinine 2.1mg/dl), les CPK normalisées. L'antibiothérapie est modifiée en faveur de tazobactam + vancomycine.
Le patient est **extubé après 48h** et est réadressé en gériatrie. Les antibiotiques sont poursuivis et le patient évolue bien, cliniquement et biologiquement. La douleur lombaire est contrôlée par des antalgiques simples. Le bilan de chute peut être réalisé.

Des **troubles de déglutition très fréquents** sont alors mis en évidence. L'étude à la baryte épaisse (radio-cinéma) confirme la présence d'un volumineux **diverticule de Zenker** (59x44x38 mm, collet 31 mm) avec stagnation prolongée du contraste. Il existe également d'importants troubles cinétiques de type ondes tertiaires entreprenant la quasi-totalité de l'œsophage. La gastroscopie ne pourra être menée à son terme (risque de perforation du diverticule). Le patient sera vu par le chirurgien pour discuter d'une intervention d'exérèse après récupération complète de la fonction respiratoire.

MERCK

FOR YOUR PATIENTS* WITH HIGHLY-ACTIVE RELAPSING MS

MOVE FORWARD WITH CONFIDENCE

- **Disease control† beyond the dosing period**[1-3]
- **Immune system recovery‡ after dosing period**[1,2]
- **Lowest§ monitoring burden of all currently approved high-efficacy DMDs over a 4 year horizon**[3-9]

MAVENCLAD®
cladribine tablets

Strong. Sustained. Simple.¶

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

*MAVENCLAD® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) tel que défini par des caractéristiques cliniques ou d'imagerie.[3] † Le contrôle de la maladie fait référence à 75,6 % des patients qui sont restés sans rechute sans autre traitement au cours des années 3 et 4.2 ‡ Il est prévu que la plupart des patients retrouvent un nombre de lymphocytes normal ou une lymphopénie de grade 1 dans les 9 mois.[2] § Selon les informations accessibles au public au moment de la création - novembre 2020. ¶ Maximum de 20 jours de traitement oral au cours des 2 premières années, sans autre traitement nécessaire au cours des 2 années suivantes. Pour des informations importantes sur la sécurité, se référer au Résumé abrégé des caractéristiques du produit.[3]

1. Comi G et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;29:168-174. **2.** Giovannoni G et al. *Mult Scler.* 2018;24(12):1594-1604. **3.** MAVENCLAD EU SmPC, March 2022. **4.** Lemtrada® EU SmPC, January 2020. **5.** Tecfidera® EU SmPC, January 2020. **6.** Gilenya® EU SmPC, December 2019. **7.** Tysabri® EU SmPC, April 2020. **8.** Ocrevus® EU SmPC, April 2020. **9.** Aubagio® EU SmPC, February 2020.

E.R./V.U.: Merck nv/sa - Ildefonse Vandammestraat 5/7B - 1560 Hoeilaart BE-MAV-00101 V3.0 – April 2022

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT MAVENCLAD 10 mg comprimés, 1 comprimé MAVENCLAD 10 mg comprimés, 4 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 5 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 6 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 7 comprimés MAVENCLAD 10 mg comprimés, 8 comprimés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 10 mg de cladribine. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 64 mg de sorbitol. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. Comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 8,5 mm de diamètre, portant la lettre « C » gravée sur une face et le nombre « 10 » sur l'autre face **Indications thérapeutiques** MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) **Posologie et mode d'administration** Le traitement par MAVENCLAD doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP. Posologie La dose cumulée recommandée de MAVENCLAD est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est composé de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Si nécessaire pour des raisons médicales (par exemple, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise), le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum. Chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours au cours desquels le patient reçoit 10 mg ou 20 mg (un ou deux comprimé(s)) en une prise quotidienne unique, selon son poids corporel. Pour des précisions supplémentaires, voir les tableaux 1 et 2 ci-dessous. Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours des années 3 et 4. La réinstauration du traitement après l'année 4 n'a pas été étudiée. *Conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement* Le nombre de lymphocytes doit être : normal avant l'instauration du traitement par MAVENCLAD lors de de l'année 1 ; d'au moins 800 cellules/mm³ avant le second cycle de traitement de l'année 2. Si nécessaire, le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si le retour à la normale nécessite plus de 6 mois, le patient ne devra plus recevoir MAVENCLAD. *Répartition de la dose* La répartition de la dose totale sur les 2 années de traitement est présentée dans le tableau 1. Pour certaines tranches de poids, le nombre de comprimés pourra être différent d'une semaine de traitement à la suivante. L'utilisation de cladribine par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg n'a pas été étudiée. **Tableau 1 Dose de MAVENCLAD par semaine de traitement selon le poids du patient au cours de chaque année de traitement**

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

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

Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

En cas d'oubli, la dose doit être prise dès que l'oubli est constaté, le jour même, suivant le calendrier de traitement. Si la dose oubliée n'a pu être prise le jour de l'oubli, elle sera à prendre le jour suivant la fin de traitement prévue initialement (traitement prolongé d'un jour). Si deux doses consécutives sont oubliées, la même règle s'applique et la semaine de traitement devra être prolongée de deux jours. *Utilisation concomitante d'autres médicaments par voie orale* Il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de MAVENCLAD pendant les quelques jours de traitement. Populations particulières *Insuffisance rénale:* Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min), aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire. La sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été établies. Par conséquent, MAVENCLAD est contre-indiqué chez ces patients. *Insuffisance hépatique :* Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Bien que le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine soit considéré comme négligeable, en l'absence de données, l'utilisation de MAVENCLAD n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de ChildPugh > 6). *Patients âgés :* Les études cliniques sur cladribine par voie orale dans la SEP n'ont pas inclus de patients âgés de plus de 65 ans ; par conséquent, on ne sait pas si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. En cas d'utilisation de MAVENCLAD chez des patients âgés, il est recommandé de procéder avec prudence, compte tenu de la fréquence potentiellement plus élevée des altérations de la fonction hépatique ou rénale, des comorbidités et de la prise d'autres médicaments. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de MAVENCLAD chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration MAVENCLAD doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être ingérés avec de l'eau et être avalés sans être mâchés. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés n'étant pas pelliculés, ils doivent être avalés immédiatement dès qu'ils sont retirés de la plaquette thermoformée et ne doivent pas être laissés posés sur une surface, ni manipulés plus longuement que le temps nécessaire à la prise. Si un comprimé est posé sur une surface ou si un comprimé cassé ou fragmenté est sorti de la plaquette, la surface concernée en contact doit être soigneusement lavée. Le patient doit avoir les mains sèches lors de la manipulation des comprimés et les laver soigneusement après la prise. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Infection chronique active (tuberculose ou hépatite). Instauration du traitement par cladribine chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur. Affection maligne évolutive. Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min). Grossesse et allaitement. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus pertinents d'un point de vue clinique qui ont été signalés chez les patients atteints de SEP ayant reçu cladribine à la dose cumulée recommandée de 3,5 mg/kg sur 2 ans au cours des études cliniques ont été la lymphopénie et le zona. L'incidence du zona a été plus élevée pendant la période où les patients présentaient une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 à 200 cellules/mm³ ou < 200 cellules/mm³) que pendant les périodes où les patients ne présentaient pas de lymphopénie de grade 3 ou 4. Liste des effets indésirables : Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous sont issus des données groupées des études cliniques sur la SEP au cours desquelles cladribine orale a été utilisée en monothérapie à une dose cumulée de 3,5 mg/kg. Les données de sécurité issues de ces études portent sur un total de 923 patients. Les effets indésirables identifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation sont signalés par un astérisque [*]. Les catégories de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100, < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), Très rare (< 1/10 000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) *Infections et infestations :* Fréquent : Herpès buccal, zona touchant un dermatome. Très rare : Tuberculose. *Affections hématologiques et du système lymphatique :* Très fréquent : Lymphopénie. Fréquent : Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles. Affections du système immunitaire : Fréquent : Réactions d'hypersensibilité*, telles que prurit, urticaire, éruption cutanée et de rares cas d'angio-œdème. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent :Atteintes hépatiques *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Fréquent : Eruption cutanée, alopécie. Description de certains effets indésirables particuliers *Lymphopénie :* Au cours des études cliniques, 20 % à 25 % des patients traités par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine sur 2 ans en monothérapie ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de grade 3 lors de l'année 1 et de l'année 2 ; 0 % et 0,4 % de patients présentant une lymphopénie de grade 4 lors de l'année 1 et de l'année 2). Chez la plupart des patients, un retour à un nombre de lymphocytes normal ou à une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois. Afin de réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladribine et les conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement par cladribine doivent être scrupuleusement respectées. *Affections malignes* Au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patientannées [0,29 évènement pour 100 patientannées]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patientannées [0,15 évènement pour 100 patientannées]). *Hypersensibilité* Au cours des études cliniques menées chez des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, des réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par la cladribine (11,8 %) que chez les patients ayant reçu le placebo (8,4 %). Des réactions d'hypersensibilité graves ont été observées chez 0,3 % des patients traités par la cladribine et aucun cas n'a été observé chez les patients ayant reçu le placebo. Les réactions d'hypersensibilité ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,4 % des patients traités par la cladribine et chez 0,3 % des patients ayant reçu le placebo. *Atteintes hépatiques* Après la mise sur le marché du médicament, des cas peu fréquents d'atteintes hépatiques, y compris des cas graves et des cas ayant conduit à l'arrêt du traitement, ont été signalés en association temporelle avec MAVENCLAD. Les élévations transitoires des transaminases sériques étaient généralement supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des cas isolés d'élévations transitoires des transaminases sériques allant jusqu'à 40 fois la LSN et/ou des cas d'hépatites symptomatiques avec élévation transitoire de la bilirubine et ictère ont été observés. Le délai d'apparition était variable, la plupart des cas survenant dans les 8 semaines après le premier cycle de traitement (voir rubrique 4.4). Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy** Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou **Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments** 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu 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** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/17/1212/001 (1 comprimé), EU/1/17/1212/002 (4 comprimés), EU/1/17/1212/003 (5 comprimés), EU/1/17/1212/004 (6 comprimés), EU/1/17/1212/005 (7 comprimés), EU/1/17/1212/006 (8 comprimés) **REPRESENTANT LOCAL:** Merck n.v./s.a., Ildefonse Vandammestraat 5/7B ,1560 Hoeilaart, Belgique **MODE DE DELIVRANCE** Médicament sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 03/2022

Plus d'informations sur MAVENCLAD® sur www.mavenclad.be

CAS CLINIQUE

Les troubles de déglutition

Boire, manger… un plaisir pour beaucoup, un danger pour certains, une nécessité pour tous. En moyenne, nous avalons 2 l de salive/jour et plus de 5x/min lors d'un repas.

La déglutition permet le transport des aliments et boissons de la bouche à l'estomac, tout en assurant la protection des voies respiratoires. Sur le plan physiologique, on la décrit habituellement en 4 phases (Tableau 1).

Elle participe à l'élimination des sécrétions salivaires, rhinopharyngées et trachéales.

La dysphagie ou difficulté à avaler est un symptôme regroupant un ensemble de troubles de déglutition (TrDg). Elle peut être aiguë ou chronique, intermittente ou permanente, débuter progressivement ou brutalement, ne concerner que les liquides, que les solides ou les 2. Elle s'accompagne ou non de gêne ou de douleur (odynophagie), celle-ci pouvant être une cause ou une conséquence de la dysphagie.

Déglutition et âge: la presbyphagie

La presbyphagie est le ralentissement de la déglutition dû au vieillissement.

Le vieillissement conduit à une diminution du flux et à une modification de composition de la salive (plus visqueuse), à une diminution de la sensibilité intra-buccale, à une dentition déficiente et au port de prothèses (souvent mal adaptées) avec atrophie de l'os alvéolaire, à une atrophie musculaire, à une réduction de la surface d'ouverture du SOS, à une dégradation du goût et de l'odorat, à des rigidités articulaires et ligamentaires et à une perte de l'élasticité tissulaire… La commande neurologique motrice est plus lente, les réflexes sont retardés, la coordination s'amoindrit.

Tous ces éléments ne conduisent pourtant pas systématiquement à la dysphagie: chez la personne âgée en bonne santé et autonome, les changements physiologiques sont généralement bien compensés.

Toutefois, à la faveur d'un problème intercurrent ou de la prise de certains médicaments, la déglutition peut être mise en difficulté (altération du potentiel d'adaptation).

Epidémiologie

L'incidence et la prévalence des pathologies responsables de TrDg augmentent fortement avec l'âge.

La prévalence atteindrait 13% chez les ≥ 65 ans. Parmi les personnes vivant au domicile, les chiffres de 16% entre 70 et 79 ans et 33% à partir de 80 ans sont cités alors qu'il s'agirait de 50% pour les personnes institutionnalisées (jusqu'à 75% dans certaines études).

Etiologies et physiopathologie

La liste des causes de dysphagie est difficilement exhaustive. On peut distinguer les causes neurologiques et les pathologies du carrefour aéro-digestif ou les classer en en causes organiques ou fonctionnelles (Tableau 2).

Chez la personne âgée, les maladies cérébro-vasculaires et dégénératives sont les principales causes. L'AVC est probablement le 1er responsable: 37 à 68% des patients présenteraient des TrDg post-AVC, celles-ci persistant dans 10-30% des cas.

Dans la maladie de Parkinson, les TrDg sont fluctuants mais parfois présents dès les 1ers stades de la maladie. Tous les temps de la déglutition sont concernés. On constate fréquemment un «*rolling*» (long mâchonnement et essais répétés de déglutir), correspondant à un retard dans le déclenchement de la déglutition.

Les TrDg sont quasi constants lors de l'évolution d'une démence (dégénérative ou vasculaire), et souvent ignorés. Ici aussi, tous les temps sont touchés

Tableau 1. Les différentes phases de la déglutition

Phase	Mécanisme	
Préparatoire Buccale	Volontaire	Apport des aliments à la bouche. Contention des aliments en bouche. Préparation du bol alimentaire (salivation, mastication).
Oropharyngée	Automatico-réflexe	Propulsion du bol de la bouche vers le pharynx. La base de la langue s'abaisse, laisse glisser le bol dans le pharynx puis recule pour le pousser vers l'hypopharynx.
Pharyngée	Réflexe	Se déclenche lorsque le bol alimentaire atteint l'isthme du gosier. Une série de mécanismes complexes assurent la protection des voies aériennes. Le larynx s'élève, étirant et ouvrant partiellement le sphincter œsophagien supérieur (SOS). Le bol est propulsé vers l'œsophage par des mouvements coordonnés du pharynx.
Œsophagienne	Réflexe	Le bol est entraîné vers l'estomac par le péristaltisme œsophagien.

Tableau 2. Etiologies des troubles de déglutition

Dysphagies oro-pharyngées lésionnelles	Dysphagies oro-pharyngées fonctionnelles	Autres dysphagies lésionnelles	Autres dysphagies non lésionnelles
Cancer des voies aéro-digestives supérieures	Achalasie du SOS (cricо-pharyngienne)	Sténose tumorale de l'œsophage ou du cardia *Cancer *Tumeur bénigne (léiomyome, tumeur à cellules granulaires, GIST…)	Achalasie du SOI ou pseudo-achalasie 2e à un cancer du cardia, à une maladie de Chagas…
Angine Phlegmon péri-amygdalien	Pathologie cérébro-vasculaire: *AVC (ischémique ou hémorragique) *Etat lacunaire	Sténose non tumorale de l'œsophage: *Peptidique *Caustique *Post-chirurgicale *Radique *Cicatricielle *Corps étranger *Inflammatoire (Crohn)…	Spasmes œsophagiens
Corps étranger, matériel endoluminal	Maladie dégénérative: *Alzheimer *PK et syndr. PK *SLA (Maladie de Charcot) *SEP *Paralysie supranucléaire progressive, etc	Œsophagite non sténosante *Médicamenteuse *Infectieuse: Candida, CMV, Herpès… *A éosinophiles	Œsophage hypercontractile (casse-noisette)
Diverticule de Zenker	Médicaments (Tableau 2)	Compression extrinsèque (pulmonaire ou médiastinale)	Péristaltisme œsophagien inefficace ou absent
Compression extrinsèque (ostéophytose cervicale, inflammation sur arthrose cervicale…)	Tumeur cérébraleTraumatisme crânien		2e à une maladie systémique: sclérodermie, diabète, amylose…
Syndrome de Plummer-Vinson (rare)	Syndrome de Guillain Barré		Médicaments (Tableau 2)
	Myasthénie		Dénutrition, déshydratation
	Myopathie, myosite		Conditions de fin de vie
	Globus hystericus		

mais les anomalies prédominent en phase orale.

D'autres éléments interviennent dans la problématique: oubli de déglutir, accumulation d'aliments en bouche, réflexe archaïque de succion, alimentation par un tiers (volume inadapté, repas trop rapide),…

Une attention particulière doit être portée aux médicaments qui peuvent aggraver les difficultés de déglutition: c'est le cas de tous ceux qui induisent une xérostomie, diminuent la vigilance, favorisent les lésions muqueuses, les mycoses ou les dyskinésies (cf. encadré).

Médicaments favorisant les troubles de déglutition

- Psychotropes: benzodiazépines, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, lithium, etc.
- Certains anticonvulsivants
- Anticholinergiques (atropiniques)

scopolamine, atropine, antidépresseurs tricycliques, mémantine, disopyramide, certains antiémétiques, certains antidiarrhéiques, certains antispasmodiques, certains antiparkinsoniens, certains traitements de l'incontinence urinaire, certains bronchodilatateurs, certains antitussifs, etc.

- Opiacés
- Diurétiques
- Antihistaminiques H1
- Théophylline
- Dérivés nitrés
- Anticalciques
- AINS
- Prednisone
- Biphosphonates
- Traitements inhalés: décongestionnants ORL, vasoconstricteurs, anticholinergiques, antihistaminiques, corticoïdes, mucolytiques/fluidifiants

Clinique

Les TrDg peuvent être ignorés longtemps et n'apparaître qu'à l'occasion d'une complication.

La fausse route, conséquence la plus fréquente de la dysphagie, est le passage de ce qui est ingéré (ou de salive), dans les voies aériennes; elle est d'emblée évocatrice. Elle peut être nasale en cas d'occlusion vélo-pharyngée incomplète ou concerner les voies respiratoires inférieures (VRI). Elle peut alors être toussée (mécanisme réflexe) ou muette, ne se manifestant qu'indirectement par une modification de la voix, un hemmage, un encombrement respiratoire, une expectoration alimentaire… Elle peut même passer inaperçue, notamment si elle a lieu en dehors des repas (décollement d'une impaction alimentaire).

Des signes plus discrets peuvent cependant alerter: gêne pour avaler (grimace, effort), bavage, persistance de résidus alimentaires en bouche, allongement du temps du repas, voix «mouillée» ou toux (immédiate ou différée), mais aussi diminution de l'alimentation (surtout en collectivité), amaigrissement progressif… Les pneumopathies récidivantes et les épisodes fébriles inexpliqués sont également des signaux d'alarme.

Il est essentiel de sensibiliser le personnel soignant et les proches d'une personne fragile afin que l'information soit remontée jusqu'au médecin.

Tableau 3. Signes et symptômes des troubles de déglutition

Symptômes typiques	Symptômes souvent négligés
Douleur ou gêne en avalant	Bavage
Fausses-routes évidentes	Toux ou hemmage à distance des repas
Reflux d'aliments par le nez	Maintien prolongé d'aliments en bouche
Blocages alimentaires	Allongement de la durée des repas
Toux, hemmage ou modification de la voix au cours du repas	Refus de participer à des repas en commun
	Réduction des prises alimentaires
	Encombrement bronchique fréquent
	Pneumopathie récidivante
	Episodes fébriles inexpliqués
	Amaigrissement, déshydratation

Evaluation

L'entretien approfondi avec le patient ou les aidants est une étape essentielle. Il intègre les plaintes, l'historique, le régime alimentaire, les comorbidités et les traitements ainsi que les antécédents.

L'examen clinique explore toutes les phases de la déglutition: inspection de l'état bucco-dentaire (dentition, salive, mycose, ulcère, tumeur…), évaluation de la musculature, des déficiences motrices, sensitives et sensorielles, des réflexes, mais aussi des différentes praxies, de l'état cognitif, de la résurgence de réflexes archaïques et mesure du poids.
Le nombre et la qualité des déglutitions spontanées puis volontaires de salive sont notées. L'examen se poursuit en situation d'essai avec des liquides et/ou solides. L'objectif est de préciser le niveau/l'étape problématique.

Le «Test à l'eau» consiste à faire boire successivement 2 ml, 4 ml, 8 ml et 50 ml d'eau plate. S'il n'y a pas de fausse route (ni toux, voix gargouillante, mouillée ou enrouée dans la minute qui suit) jusqu'à la dernière prise, il est considéré négatif. Il permet d'identifier 80% des patients qui inhalent lors de l'examen radiologique.

Le choix des examens complémentaires est orienté par l'anamnèse et l'examen clinique. Un *bilan nutritionnel* sera systématique. L'examen de référence est la *vidéo-fluoroscopie* (radio-cinéma): ingestion d'un bolus de contraste dilué et enregistrement dynamique de la déglutition. Il est rapide et non invasif mais fait courir un risque d'inhalation au patient. La *nasofibroscopie souple*, réalisée par l'ORL, donne une vue directe sur le sphincter vélopharyngé, l'hypopharynx et la fermeture glottique. Elle est un peu plus invasive mais généralement bien tolérée et peut se faire au lit du patient. Elle peut être dynamique, évaluant alors les deux 1e phases de la déglutition.

La manométrie pharyngo-œsophagienne enregistre les variations de pression dans le pharynx et l'œsophage lors du passage du bol alimentaire. Elle est indiquée en cas de dyspéristaltisme.

En fonction du contexte, une gastroscopie, une écho-endoscopie, une évaluation de la fonction respiratoire, un scanner cérébral ou cervico-thoracique, une IRM du tronc cérébral et la recherche de Trypanosome peuvent être utiles.

Complications

Si la fausse route est massive, elle se manifeste par un accès de suffocation avec toux, dyspnée, désaturation pouvant aboutir à l'asphyxie rapidement mortelle.
Les inhalations même discrètes peuvent conduire à des infections récidivantes des VRI (bronchite infectieuse, pneumonies d'aspiration) parfois difficiles à appréhender chez la personne âgée: le tableau peut être atypique et s'intrique aux comorbidités (BPCO, insuffisance cardiaque…). Les seules manifestations peuvent être des pics fébriles récidivants inexpliqués, un encombrement respiratoire chronique sans fièvre ou encore une altération de l'état général. L'imagerie peut montrer des anomalies aspécifiques, uni- ou bilatérales.

Le syndrome de Mendelson est une pneumopathie chimique secondaire à l'inhalation de liquide gastrique stérile provoquant une brûlure chimique de l'arbre respiratoire avec réaction inflammatoire aiguë. Le tableau peut être dramatique et rapidement évoluer vers une détresse respiratoire aiguë. Le traitement est symptomatique (oxygénothérapie, ventilation assistée si besoin) et le pronostic est plus favorable que celui de la pneumonie infectieuse. Les antibiotiques ne sont théoriquement pas utiles mais souvent prescrits: la distinction avec la pneumonie infectieuse est difficile au début et la surinfection n'est pas rare, le liquide gastrique pouvant être colonisé par Staph. aureus ou des entérobactéries si le pH est augmenté (traitement antiacide, alimentation entérale).
Certaines pathologies des VRI sont plus spécifiques: le paraffinome, secondaire à l'inhalation répétée d'huile de paraffine, la bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée (BOOP), évoquée lors d'anomalies radiologiques fluctuantes et la bronchiolite diffuse d'inhalation (rare, généralement chez des patients alités avec antécédents neurologiques) se manifestant par un tableau clinique banal de dyspnée sibilante avec toux et infiltrats bilatéraux micronodulaires.
La déshydratation et la dénutrition protéino-calorique par manque d'apports et toutes leurs conséquences sont les autres complications classiques des TrDg.
A cela, il faut ajouter la difficulté de prise de certains médicaments avec répercussions potentielles sur les comorbidités.
La qualité de vie, les relations sociales et la psychologie du patient et de son entourage sont aussi impactées.

Prise en charge

Lorsqu'il est possible, le traitement est causal et peut faire appel à la chirurgie (ex. diverticule de Zenker). Dans les autres cas, l'objectif de la prise en charge est de permette une nutrition adéquate tout en réduisant la morbi-mortalité et en améliorant la qualité de vie.
Elle fera toujours appel à une équipe multidisciplinaire (infirmiers et aides-soignants, logopède, diététicien, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue…) et nécessite la collaboration du patient et de son entourage. Selon le cas, elle visera la réhabilitation (rarement possible en cas de maladie évolutive) ou la mise en œuvre de compensations.
La révision thérapeutique est indispensable.
Se sont montrés efficaces l'installation correcte du patient (assis, dos bien droit, tête légèrement inclinée en avant), l'aménagement des textures, l'adaptation du régime alimentaire, l'utilisation de matériel adapté (gobelet à encoche nasale,…) et l'élimination de toute source de distraction durant le repas.

Les soins de bouche réguliers diminuent le risque de pneumonie d'inhalation et la mortalité.

La rééducation, individualisée, tient compte des ressources du patient. Selon le cas, elle vise l'amélioration du temps volontaire, le renforcement musculaire, les ajustements posturaux…

Si la dysphagie ne permet plus de répondre aux besoins nutritionnels ou si les infections se répètent, la question de l'alimentation et de l'hydratation artificielles se posera.

> «Il est essentiel de sensibiliser le personnel soignant et les proches d'une personne fragile afin que l'information soit remontée jusqu'au médecin.»

Dans les cas aigus potentiellement réversibles, l'hypodermoclyse peut assurer l'hydratation et la microsonde nasogastrique la nutrition (maintien de l'activité du tube digestif).
Dans une situation évolutive ou incurable, la décision d'alimentation artificielle doit être globale, personnalisée, éthique et prendra en compte le désir du patient et son pronostic. Une sonde de gastrostomie percutanée peut être posée par voie endoscopique. Elle est controversée voir non recommandée en cas de démence avancée: elle ne prévient pas les pneumonies d'inhalation et ne modifie pas le cours de la pathologie, la qualité de vie et la survie. Une alimentation orale assistée avec alimentation «pour le plaisir» peut alors être envisagée.
Les troubles de déglutition sont fréquents et souvent sous-diagnostiqués chez la personne âgée et dans certaines pathologies neurologiques. Ils diminuent la qualité de vie et augmentent la mortalité. Leur expression peut être insidieuse et c'est à l'occasion d'une complication qu'ils se révèleront. Leur dépistage est pourtant à la portée de tout praticien. ■

La Maison d'Estournel, une demeure de campagne au cœur des vignobles de Bordeaux

Paysage verdoyant où les coteaux sont plantés de vignobles parmi les plus réputés au monde, le Médoc s'étire langoureusement le long de l'estuaire de la Gironde, à seulement 1 heure de Bordeaux. Propriétaire du Château Cos d'Estournel, Michel Reybier a transformé la maison de Louis-Gaspard d'Estournel, fondateur du domaine, pour en faire une demeure dédiée au bonheur de se ressourcer en pleine nature.

Sandrine Stauner-Facques

Pour un week-end ou une escapade de quelques jours, La Maison d'Estournel accueille les citadins en quête de déconnexion, en tête-à-tête, en famille ou entre amis.

Un charme intemporel

Le designer anglais Alex Michaelis a imaginé un décor en affinité avec l'environnement, où la simplicité est le maître-mot.
Ici, le temps semble soudain ralentir, pour laisser place à un rythme oublié dans un lieu délicieusement calme et préservé.

L'occasion de s'offrir une véritable détox urbaine, de renouer avec un mode de vie sain et authentique, loin des artifices et du paraître.

Un refuge country chic au cœur du Médoc

Dès l'entrée, le ton est donné: les hôtes sont ici chez eux. L'immense espace ouvert du rez-de-chaussée est pensé comme celui d'une maison privée, où l'on circule avec fluidité entre le salon cosy avec sa spectaculaire cheminée traversante et la salle à manger avec ses grandes tables conviviales, mais aussi entre la bibliothèque et la cuisine, accessible librement pour découvrir les secrets du chef en plein travail.

Oubliés les codes de l'hôtellerie classique, place à un art de bien vivre en toute simplicité, où les invités peuvent même prendre possession des fourneaux si l'inspiration leur en dit.

Chacun fait ce qui lui plaît

Avec un service attentionné mais informel, chaque séjour est une occasion de partager des expériences différentes et de tout oublier, en savourant pleinement une parenthèse décontractée, trop rare au quotidien.

Dès l'automne, passer tout un après-midi lové dans un moelleux plaid en cachemire au coin du feu pour s'attaquer avec gourmandise au roman-fleuve dont on rêve depuis si longtemps... Dès le printemps, partir à la découverte des merveilles du potager et papoter tomates et courgettes avec le jardinier... Paresser au soleil sur la terrasse avant de se perdre dans le parc…

Déguster les merveilles de la vigne à la cave!

Dans le Bordelais, aucune maison de maître ne pourrait se passer d'une cave. Là encore, Louis-Gaspard d'Estournel avait tout prévu. Le sous-sol de sa demeure recèle une superbe cave voûtée tout en pierres, éclairée par la lumière du jour grâce à un soupirail. L'espace de dégustation est dédié aux vins de Cos d'Estournel: Cos d'Estournel et Pagodes de Cos. Juste à côté de l'espace dégustation, les récents travaux ont mis au jour une cave secrète murée depuis des générations, désormais dédiée à la conservation.

Entre balades à vélo, parcours de golf, pique-nique dans les vignes et parties de pêche, s'immerger dans le riche et sauvage terroir du Médoc a le parfum d'une nostalgie heureuse. Un dépaysement authentique dans une demeure pleine de charme, qui rappelle avec force que le bonheur est une chose simple.

Des chambres au charme raffiné

Très inspiré par l'environnement bucolique, le designer Alex Michaelis a choisi des matériaux nobles et naturels, au diapason de l'ambiance demeure de campagne souhaitée par Michel Reybier. Réparties sur deux étages autour d'un élégant escalier de pierre et ferronnerie, les 14 chambres et suites se répartissent en six catégories. Partout, des parquets en chêne massif à l'ancienne, des matières naturelles, comme le lin brut ou le velours, avec ici et là des clins d'oeil discrets à l'univers de la vigne.

Un parc majestueux au milieu des vignes

Souvent décorés de rosiers comme pour leur rendre hommage, les champs de vignes du Médoc font la fierté de la région et occupent le moindre espace de nature.

Posséder un parc de 2 hectares aux arbres centenaires est donc ici une véritable chance. Blotti dans les vignes des alentours, l'immense jardin à l'anglaise créé dès le XIX[e] siècle par Louis-Gaspard d'Estournel est assez grand pour flâner au hasard et se perdre dans la verdure, déjeuner à l'ombre d'arbres majestueux, prendre le thé au détour d'un bosquet romantique ou lire tranquillement au creux d'un hamac en toute intimité.

Un terroir épicurien par nature

Mondialement célèbre pour ses vins, le Bordelais n'est pas en reste sur la table. Au coeur du Sud-Ouest, la région fait partie du pays gascon, une terre de bons vivants riche en produits d'excellence, de la tradition du foie gras à la cueillette de cèpes et truffes, des fraises aux asperges des sables.

Le chef du restaurant de La Maison d'Estournel rend hommage aux trésors de ce terroir généreux, avec une cuisine bourgeoise de saison, modernisée pour plus de légèreté et de simplicité.

Grâce au concept de cuisine ouverte, les hôtes peuvent s'installer autour du comptoir en dégustant un verre de vin, aux premières loges pour assister et même participer à la préparation des repas avec le chef. ■

La Maison d'Estournel
à Saint-Esthèphe
www.lamaison-estournel.com
Tél.: 00 335 56 59 30 25

Visite

Le Palais Grand-Ducal de Luxembourg

Le Palais Grand-Ducal, la résidence de ville de la famille grand-ducale, se trouve au centre de la vieille ville.
Jadis, l'emplacement de l'actuel palais accueillait le premier hôtel de ville de la capitale. Après avoir été anéanti par une explosion en 1554, l'hôtel de ville fut reconstruit vingt ans plus tard. Au milieu du XVIII[e] siècle, l'édifice fut largement agrandi par l'ancienne «Balance». En 1890 eut lieu la construction de la Chambre des Députés. Depuis 1890, le bâtiment principal sert de Palais Grand-Ducal. De 1992 jusqu'à 1995, le Palais a fait l'objet d'importants travaux de restauration.
Pendant les mois d'été, les visiteurs peuvent découvrir l'envers du décor au Palais Grand-Ducal. Une expérience à ne pas manquer pour découvrir les lieux et modes de vie de leurs Altesses Royales. Le Luxembourg City Tourist Office organise des visites de 75 minutes et gère 7 visites par jour en différentes langues. Un moment fort à vivre pour les touristes.

Palais Grand-Ducal - 17, rue du Marché-aux-Herbes - L-1728 Luxembourg - Achat tickets sur www.luxembourg-city.com

Nature

Les grottes de Hotton

Les grottes de Hotton sont un véritable joyau naturel à visiter dans la Province de Luxembourg. Situées dans la localité du même nom, elles ont été découvertes au siècle dernier et comportent de nombreux passages étroits et de remarquables formations géologiques que les visiteurs peuvent admirer en descendant jusqu'à 65 mètres sous terre durant une heure. Un guide accompagne les visiteurs afin de leur donner de nombreuses explications.
La visite s'effectue à une température constante de 12 degrés: prévoyez une petite laine pour vous couvrir.
Le jardin de la Calestienne est un site naturel exceptionnel qui se situe aux abords immédiats des Grottes. En dehors des plus vastes grottes du pays, la Calestienne recèle une flore naturelle riche et variée, spécifique des terrains calcaires. S'il fait beau, c'est parfait pour clore la sortie de façon agréable. Ces grottes se trouvent à une vingtaine de kilomètres des grottes de Han, qui valent également le détour.

Grottes des 1001 Nuits à Hotton sur Ourthe en Belgique - Tél.: +32 84 46 60 46

Sortir

Walygator pour une belle journée en famille

Passez des moments inoubliables dans le parc d'attractions Walygator Grand Est avec ses nombreuses attractions pour tous: familles, enfants pour de grands frissons garantis !
Les deux attractions majeures sont toujours très appréciées: la première montagne russe en bois de France, l'Anaconda (la plus grande de France, la 5[e] au niveau européen et la 13[e] au niveau mondial). On a également *The Monster* qui est le plus grand *Inverted Coaster* en Europe, qui est majestueux avec un super looping, qui est à réaliser au moins une fois dans sa vie.
La saison 2022 propose également un nouveau spectacle de Tim Silver qui s'appelle «*Imagine*» et une attraction, un cheval galopant dans notre zone «*Far West Western*».

Le parc est accessible par train depuis le Luxembourg: CFL|Walygator, allez-y en train. WALYGATOR à Maizières-Lès-Metz, France - Tél +33 3 87 307 007

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

SPIOLTO® RESPIMAT®
TIOTROPIUM & OLODATEROL

PC-BE-102755-03/2022

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

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

▼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'olodatérol, soit deux bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat une fois par jour, à heure fixe. Ne pas dépasser la posologie recommandée. *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'olodatérol 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'olodatérol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodatérol 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 Caractéristique 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'olodatérol, 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/olodatérol 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 indéterminé (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).* **Classe de systèmes d'organes Infections et infestations Effet indésirable** Rhinopharyngite **Fréquence** Fréquence indéterminée **Classe de systèmes d'organes Troubles du métabolisme et de la nutrition Effet indésirable** Déshydratation **Fréquence** Fréquence 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 **ffet indésirable** Douleurs dorsales[1] **Fréquence** Rare **ffet indésirable** Gonflement articulaire **Fréquence** Rare **Classe de systèmes d'organes Affections du rein et des voies urinaires Effet indésirable** Rétention urinaire **Fréquence** Rare **ffet indésirable** Infection urinaire **Fréquence** Rare **ffet indésirable** Dysurie **Fréquence** Rare [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 ß2-adrénergiques de ses composants le tiotropium et l'olodatérol. Profil d'effets indésirables des anticholinergiques Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, l'effet indésirable lié aux effets anticholinergiques le plus fréquemment observé était la sécheresse buccale avec environ 1,3% des patients traités par Spiolto Respimat et respectivement 2,7% et 1% des patients dans les groupes tiotropium 5 microgrammes et olodatérol 5 microgrammes. La sécheresse buccale a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients sur 4.968 (0,04%) traités par Spiolto Respimat. Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. Profil d'effets indésirables des agonistes ß-adrénergiques Olodatérol, une des substances de Spiolto Respimat appartient à la classe thérapeutique des agonistes β_2-adrénergiques de longue durée d'action. De ce fait, l'apparition d'autres effets indésirables liés à la classe des agonistes β-adrénergiques non listés ci-dessus doit être prise en compte, par exemple, arythmie, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypotension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique. Autres populations particulières L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: *Belgique* **Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance**. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.afmps.be / e-mail: adversedrugreactions@fagg-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.

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

ABRÉVIATION : BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive.

NOTES : † Par rapport à SPIRIVA® et au placebo (essoufflement et qualité de vie)[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®.

Votre partenaire dans le domaine des maladies chroniques

Boehringer Ingelheim · Jardiance® (empagliflozine) · Trajenta® · Pradaxa® dabigatran etexilate · SPIRIVA® RESPIMAT® (tiotropio) · SPIOLTO® RESPIMAT® TIOTROPIUM & OLODATEROL

JUIN 2022

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, Médecine Spiécaliste en anesthésie-réanimation, HRS
Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9 Rue Edward Steichen, 2540 Luxembourg
Info: www.hopitauxschuman.lu

JUILLET 2022

Dimanche 3 au jeudi 7 juillet
ISPRM 16TH WORLD CONGRESS

Lieu: Lisbon Congress Center, Praça das Industrias 1, 1300-307 Lisboa, Portugal
Info: www.isprm2022.com

Lundi 4 juillet de 19h à 20h30
CONFÉRENCES MÉDICALES – FORMATION MÉDICALE CONTINUE (FMC)

Thème: Monoklonale Gammopathie renaler Signifikanz (MGRS) – für Nephrologen und Hämatologen (D)
Orateur: Dr. Med. Jörg Beimler, Oberarzt, Nierenzentrum Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland
Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9 Rue Edward Steichen, 2540 Luxembourg
Info: www.hopitauxschuman.lu

Jeudi 7 au samedi 9 juillet
5TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON MENISCUS SCIENCE AND SURGERY

Lieu: European Convention Center Luxembourg (ECCL), 4 Place de l'Europe, 1499 Luxembourg
Info: www.the-minescus.org

Mercredi 13 juillet de 19h à 20h30
CONFÉRENCES MÉDICALES - FORMATION MÉDICALE CONTINUE (FMC)

Thème: Roadmap for Translational Cancer Research in Luxembourg: a PNC2 initiative (E)
Orateur: Dr Simone P. Niclou
Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9 Rue Edward Steichen, 2540 Luxembourg
Info: www.hopitauxschuman.lu

Vendredi 29 juillet au mardi 2 août
THE 24TH INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE

Lieu: Montréal, Canada
Info: www.aids2022.org

AOÛT 2022

Vendredi 26 au lundi 29 août
ESC CONGRESS

Lieu: Barcelone, Espagne
Info: www.escardio.org

Mercredi 31 août au dimanche 4 septembre
22ÈME CONGRÈS INTERNATIONAL BALINT

Lieu: Bruxelles, Belgique
Info: www.balint2022.be

SEPTEMBRE 2022

Dimanche 4 au mardi 6 septembre
ERS INTERNATIONAL CONGRESS

Lieu: Barcelone, Espagne
Info: www.ersnet.org

Vendredi 9 au mardi 13 septembre
ESMO CONGRESS

Lieu: Paris Expo Porte de Versailles, 1 Pl. de la Porte de Versailles, 75015 Paris, France
Info: www.esmo.org

CORSODYL

Prix publiques 05/2022 Sans / Avec 40% remboursement :

Corsodyl 10 mg/g gel dentaire	5,68 €	3,41 €
Corsodyl 2mg/ml solution pour bain de bouche	5,79 €	3,47 €
Corsodyl 2 mg/ml solution pour pulvérisation buccale	7,43 €	4,46 €

Corsodyl Bain de Bouche **40% REMBOURSÉ** pour vos patients!

Contient du digluconate de chlorhexidine
• ACTION ANTIBACTÉRIENNE
• ACTIF CONTRE LA PLUPART DES BACTÉRIES.

Caractéristiques du produit en raccourci Corsodyl bain de bouche, solution pour pulvérisation et gel dentaire.
Composition: Corsodyl bain de bouche et Corsodyl solution pour pulvérisation buccale contiennent 0,2% m/v (=2mg/ml) digluconate de chlorhexidine en tant que substance active.
Corsodyl gel dentaire contient 1% w/w (=10mg/g) digluconate de chlorhexidine en tant que substance active. Indications: Par ses propriétés antibactériennes, la solution de Corsodyl est indiquée dans la prévention et le combat de la plaque dentaire, dans le traitement de la gingivite simple ou ulcéreuse, dans le traitement des parodontopathies d'origine infectieuse telles que les stomatites sur prothèse, comme désinfectant lors des interventions parodontales et en présence d'aphtes ulcérés ou dans d'autres infections oro-pharyngéales, notamment les candidiases. La solution pour pulvérisation buccale est indiquée en particulier lorsque le rinçage de la bouche est déconseillé, à la suite d'interventions parodontales ou chez les patients handicapés physiquement. Par son action antibactérienne au niveau de la plaque dentaire, Corsodyl gel dentaire est indiqué dans le traitement de la gingivite marginale et ulcéreuse, peut être également utilisé après une intervention parodontale pour favoriser la guérison de la gencive, est utile pour le traitement d'ulcères récurrents et d'infections buccales à candida (par ex stomatites et aphtes) et peut être également utilisé pour la prévention des caries, lorsque les méthodes conventionnelles sont insuffisantes en raison d'une susceptibilité élevée à la carie ou d'une impossibilité d'utiliser des méthodes habituelles. Posologie et mode d'administration: Corsodyl est une solution prête à l'emploi qui ne doit pas être diluée. Solution pour bain de bouche: Se rincer la bouche deux fois par jour durant 1 minute avec environ 10 ml de la solution (= un bouchon-doseur rempli) ou conformément aux indications du médecin/dentiste. Solution pour pulvérisation buccale: Vaporiser sur les dents deux fois par jour ou selon l'avis du médecin/dentiste. La quantité maximale est de 12 vaporisations (0,14 ml/vaporisation), deux fois par jour.

Gel dentaire :
- Pour les problèmes gingivaux et parodontaux; se brosser les dents 2 fois par jour pendant 2 semaines avec 2,5 cm de gel déposés sur la brosse, pendant une durée d'au moins 1 minute ou selon l'avis du médecin ou du dentiste.
- Pour le traitement des aphtes ; 2,5 cm de gel seront appliqués au niveau des muqueuses au moyen de l'index, 2 fois par jour.
- prévention des caries dentaires; Une gouttière préformée et adaptée aux dents sera fabriquée par le dentiste. 2,5 cm de gel est placé dans la gouttière et appliqué quotidiennement sur les dents, de préférence le soir, et maintenu pendant 5 minutes. Le traitement sera poursuivi pendant 2 semaines et éventuellement renouvelé après 3 ou 4 mois. Simultanément, d'autres mesures préventives doivent être prises, comme la diminution de prise de sucre et le brossage des dents deux fois par jour à l'aide d'un dentifrice contenant du fluor. L'application professionnelle de fluor et la fermeture des interstices peuvent également se révéler utiles dans le cadre de cette prévention.
- Traitement de stomatite sous prothétique à Candida ; environ 2 cm de gel est appliqué au niveau de l'intrados de la prothèse complète qui sera maintenue pendant 10 minutes en bouche, avant d'être enlevée et rincée. Avant de réinsérer la prothèse, la bouche sera également rincée à l'eau. L'utilisation chronique de Corsodyl nécessite un contrôle régulier par un médecin ou un dentiste. Pour le traitement d'une gingivite, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant un mois. Les enfants de moins de 12 ans ne devraient pas utiliser le produit sauf sur recommandation d'un médecin ou d'un pharmacien.

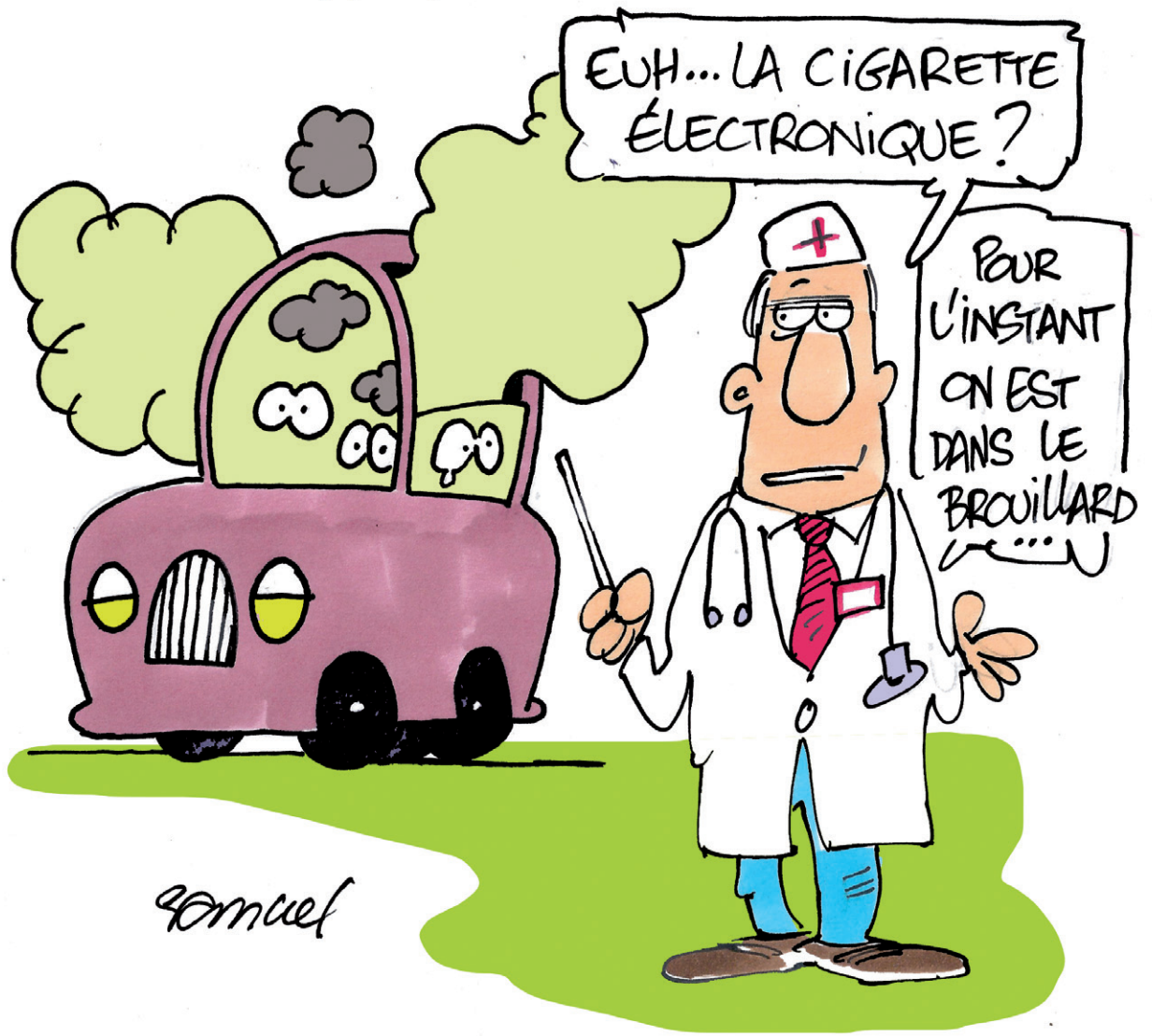
Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Effets indésirables : Affections du système immunitaire - Hypersensibilité et anaphylaxie. Affections du système nerveux - En début de traitement peut apparaître une perturbation du goût. Une sensation de brûlure de la langue peut exister. Ces symptômes disparaissent le plus souvent si l'on poursuit le traitement. Affections gastro-intestinales; – En cas d'usage répété, une coloration brunâtre de la langue et des dents (y compris certains matériaux d'obturations et prothèses) et de la langue peut apparaître. La coloration de la langue disparaît une fois le traitement arrêté. La coloration des dents peut être largement évitée en réduisant la consommation de thé, de café et de vin rouge et en se brossant les dents avec un dentifrice traditionnel avant d'utiliser Corsodyl. Si l'utilisation d'un dentrifice est insuffisante ou impossible, le détartrage ou le polissage des dents peut être utile. – en cas d'apparition d'une desquamation (écaillement) orale, l'emploi peut habituellement être poursuivi en diluant la solution pour bain de bouche (diluer 5 ml de solution dans 5 ml d'eau). Il est parfois nécessaire d'arrêter le traitement. – Très exceptionnellement un gonflement des glandes salivaires a été rapporté. Celui-ci disparaît à l'arrêt du traitement. Affections de la peau et du tissu sous-cutané; Irritations cutanées.

Numero d'autorisation de mise sur le marche: Bain de bouche : BE106802 ;
Solution pour pulvérisation buccale : BE191764 ; Gel dentaire : BE104973
Conditionnement : Bain de bouche : flacon 200 ml. ; Solution pour pulvérisation buccale : flacon 60 ml. ; Gel dentaire : tube 50 mg.
Statut légal de délivrance: Délivrance libre. Date de l'approbation du RCP: 08-2014
Titulaire d'enregistrement : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a., Site Apollo, Avenue Pascal, 2- 4- 6, 1300 Wavre

Pour tout renseignement, voir les caractéristiques enregistrées du produit.

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies. © 2022 the GSK group of companies or its licensors.
GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./N.V. PM-BE-CSYL-22-00002.

LES TABACOLOGUES



N°147 JUIN 2022
Semper LUXEMBOURG
MADE IN 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 A.M. Bilas, Dr I. Catala, Dr H. Kugener, R. Mertens

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

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Jyseleca 100/200 mg comprimés pelliculés. Composition:** Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **Forme pharmaceutique:** Comprimé pelliculé. *Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés :* Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. *Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés :* Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication :** *Polyarthrite rhumatoïde:* Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). *Rectocolite hémorragique:* Jyseleca est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par le filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de la rectocolite hémorragique. *Posologie: Polyarthrite rhumatoïde:* La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes est de 200 mg une fois par jour. *Rectocolite hémorragique:* La dose recommandée de filgotinib en traitement d'induction et en traitement d'entretien est de 200 mg une fois par jour. Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique ne montrant pas un bénéfice 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). Pour les patients n'ayant 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[a]:** Fréquent. **Effet indésirable:** Infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures. - **Fréquence[a]:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Zona, pneumonie. • ***Affections hématologiques et du système lymphatique:*** **Fréquence[a]:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Neutropénie. • ***Troubles du métabolisme et de la nutrition:*** **Fréquence[a]:** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Hypercholestérolémie. • ***Affections du système nerveux:*** **Fréquence[a]:** Fréquent. **Effet indésirable:** Sensations vertigineuses. • ***Affections gastro-intestinales:*** **Fréquence[a]:** Fréquent. **Effet indésirable:** Nausées. • ***Investigations:*** Peu fréquent. **Effet indésirable:** Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang. • [a]Fréquence basée sur la période pré-secours contrôlée contre placebo (semaine 12) cumulée sur les études FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu filgotinib 200 mg. Les fréquences rapportées dans l'étude SELECTION chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu filgotinib 200 mg étaient généralement cohérentes avec celles rapportées dans le cadre des études sur la polyarthrite rhumatoïde. *Modification des paramètres biologiques:* Créatinine: Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était respectivement de 0,07 (0,12) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. Lipides: Le traitement par le filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rapports LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restés stables par la suite. *Description de certains effets indésirables:* Infections *Polyarthrite rhumatoïde:* Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2 % et de 23,1 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5 % dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 0,6 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4 % et de 1,0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 1,0 % dans le groupe MTX seul. Le TIAE global des infections graves pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 1,7 % par 100 PAE. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le TIAE des infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections après 12 semaines pour filgotinib 200 mg comparée au placebo était: infection des voies respiratoires supérieures (3,3 % versus 1,8 %), infection des voies urinaires (1,7 % versus 0,9 %), pneumonie (0,6 % versus 0,4 %) et zona (0,1 % versus 0,3 %). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et étaient non graves. *Rectocolite hémorragique:* Les types d'infections graves rapportés dans les études cliniques sur la rectocolite hémorragique étaient généralement similaires à ceux rapportés dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde dans les groupes ayant reçu le filgotinib en monothérapie. Dans les deux études d'induction contrôlées contre placebo, la fréquence des infections graves était de 0,6 % dans le groupe filgotinib 200 mg, 1,1 % dans le groupe filgotinib 100 mg et 1,1 % dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée contre placebo, la fréquence des infections graves dans le groupe filgotinib 200 mg était de 1 %, contre 0 % dans le groupe placebo correspondant. Dans groupe filgotinib 100 mg de l'étude d'entretien, la fréquence des infections graves était de 1,7 %, contre 2,2 % dans le groupe placebo correspondant. *Infections opportunistes (hors TB)* Dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0 %, de 0,2 % et de 0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie, filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III sur la polyarthrite rhumatoïde (2 267 patients) était de 0,1 % par 100 PAE. *Nausées* Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le filgotinib. *Créatine phosphokinase* Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restées stables par la suite. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de la CPK était respectivement de -16 (449), de 61 (260) et de 33 (80) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. *Expérience des études d'extension à long terme Polyarthrite rhumatoïde:* Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans ; parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. *Rectocolite hémorragique:* Dans l'étude d'extension à long terme (SELECTION LTE), menée auprès des patients ayant participé à l'étude SELECTION, les patients ont reçu filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) ou un placebo (N = 133) pendant des durées médianes respectives de 55, 36 et 32 semaines. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui observé dans les études d'induction et d'entretien SELECTION. *Déclaration des effets indésirables suspectés:* La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue 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 L11 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]
#Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées (3,5 %), une infection des voies respiratoires supérieures (LSI, 3,3 %), une infection des voies urinaires (IVU, 1,7 %) et des vertiges (1,2 %). **Références : 1.** RCP Jyseleca®; **2.** EPAR Jyseleca® Décembre 2021. **Abréviations : JAK:** Janus Kinase; **RCH:** Rectocolite Hémorragique.

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

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

APPROBATION EMA
MAINTENANT REMBOURSÉ

Traitement de RCH en toute simplicité

Inhibiteur préférentiel de JAK1[1]

Efficacité rapide et maintenue*[1,2]

1x/jour Voie orale[1]

Profil de tolérance démontré#[1]

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

Galápagos

Jyseleca, Galapagos and the Galapagos logo are registered trademarks of Galapagos NV. © 2022 Galapagos NV. All rights reserved.

XELJANZ®

(tofacitinib citrate)

210528 - May 2021

Pfizer