

# Semper

## LUXEMBOURG

Jusqu'à 88 polluants différents dans les cheveux des enfants luxembourgeois

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY  
**You create the Magic of Cardiology**

### Regulatory

Impact réglementaire de l'essor des Applications Digitales de Santé

**Cas clinique**  
Une maladie de saison?

Quand hospitaliser une bronchiolite?

**HUMANITAIRE**  
Chaîne de l'Espoir Luxembourg

**n°150**  
Semper  
**SAVE the DATE**

SEMPER LUXEMBOURG VOUS INVITE  
**LE 30 NOVEMBRE**  
À PARTIR DE 19H30...  
**SURVEILLEZ VOTRE BOÎTE AUX LETTRES!**

### PORTRAIT

Merck: l'innovation depuis 13 générations

### FOCUS

Une réduction de la mortalité est-elle possible?

### ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE

Heurteloup et sa sangsue artificielle

**Galápagos**

 **Jyseleca®**  
filgotinib

LU-JY-202112-00002

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See Section 4.8 for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** : Nerlynx 40 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** : Each film-coated tablet contains neratinib maleate, equivalent to 40 mg neratinib. **PHARMACEUTICAL FORM**: Film-coated tablet. Oval, red film coated tablet with 'W104' debossed on one side. Tablet dimensions are 10.5 mm x 4.3 mm with thickness of 3.1 mm. **THERAPEUTIC INDICATION** : Nerlynx is indicated for the extended adjuvant treatment of adult patients with early stage hormone receptor positive HER2-overexpressed/amplified breast cancer and who completed adjuvant trastuzumab-based therapy less than one year ago. **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** : Nerlynx treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the administration of anti-cancer medicinal products. **Posology** : The recommended dose of Nerlynx is 240 mg (six 40 mg tablets) taken orally once daily, continuously for one year. Nerlynx should be taken with food, preferably in the morning. Patients should initiate treatment within 1 year after completion of trastuzumab therapy. **Dose modifications for adverse reactions**: Nerlynx dose modification is recommended based on individual safety and tolerability. Management of some adverse reactions may require dose interruption and/or dose reduction as shown in Table 1, Table 2, Table 3, and Table 4. (see section 4.2 of full SmPC). Discontinue Nerlynx for patients who: fail to recover to Grade 0 to 1 from treatment-related toxicity, for toxicities that result in a treatment delay > 3 weeks, or for patients that are unable to tolerate 120 mg daily. Additional clinical situations may result in dose adjustments as clinically indicated (e.g. intolerable toxicities, persistent Grade 2 adverse reactions, etc.). **Dose modifications for diarrhoea** : Diarrhoea management requires the correct use of an anti-diarrhoeal medicinal product, dietary changes, and appropriate dose modifications of Nerlynx. Guidelines for adjusting doses of Nerlynx in the setting of diarrhoea are shown in Table 3 (see section 4.2 of full SmPC). **Dose modifications for hepatotoxicity** : Guidelines for dose adjustment of Nerlynx in the event of liver toxicity are shown in Table 4. (see Section 4.4 of full SmPC). **Missed dose** : Missed doses should not be replaced and treatment should resume with the next scheduled daily dose (see Section 4.9). **Grapefruit and pomegranate** : Concomitant administration of neratinib with grapefruit or pomegranate /grapefruit or pomegranate juice is not recommended (see Section 4.4 and 4.5 of full SmPC). **Use of CYP3A4/P-gp inhibitors** : If the inhibitor cannot be avoided, reduce Nerlynx dose: to 40 mg (one 40 mg tablet) taken once daily with a strong CYP3A4/P-gp inhibitor; to 40 mg (one tablet) taken once daily with a moderate CYP3A4/P-gp inhibitor. If well tolerated, increase to 80 mg for at least 1 week, then to 120 mg for at least 1 week, and to 160 mg as a maximal daily dose. Patient should be monitored carefully, especially GI effects including diarrhoea and hepatotoxicity. After discontinuation of a strong or moderate CYP3A4/P-gp inhibitor, resume previous dose of Nerlynx 240 mg (see Sections 4.4, 4.5 and 5.2 of full SmPC). **H2-receptor antagonists and antacids** : If H2-receptor antagonists are used, Nerlynx should be taken at least 2 hours before or 10 hours after the intake of the H2-receptor antagonist. Separate dosing of Nerlynx and antacids by at least 3 hours should be applied (see Sections 4.4, 4.5 and 5.2 of full SmPC). **Special populations** : **Patients with renal impairment** : No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment. Nerlynx has not been studied in patients with severe renal impairment including patients on dialysis. Treatment of patients with severe renal impairment or on dialysis is not recommended (see Section 5.2 of full SmPC). **Patients with hepatic impairment** : No dose adjustment is required in patients with Child-Pugh A or B (mild to moderate) hepatic impairment (see Section 5.2 of full smPC). **Elderly** : No dose adjustment is required. There is no data in patients ≥85 years of age. **Paediatric population** : There is no relevant use of Nerlynx in the paediatric population in the indication of breast cancer. **Method of administration** : Nerlynx is for oral use. The tablets should be swallowed whole preferably with water and should not be crushed or dissolved, and should be taken with food, preferably in the morning (see Section 5.2 of full SmPC). **CONTRAINDICATIONS** : Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in Section 6.1. Co-administration with the following medical products that are strong inducers of the CYP3A4/P-gp isoform of cytochrome P450, such as (see Sections 4.5 and 5.2 of full SmPC): carbamazepine, phenytoin (antiepileptics) ; St John's wort (*Hypericum perforatum*) (herbal product); rifampicin (antimycobacterial); Severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see Section 5.2 of full SmPC). **UNDESIRABLE EFFECTS** : **Summary of the safety profile** : The most common adverse reactions of any grade were diarrhoea (93.6%), nausea (42.5%), fatigue (27.3%), vomiting (26.8%), abdominal pain (22.7%), rash (15.4%), decreased appetite (13.7%), abdominal pain upper (13.2%), stomatitis (11.2%), and muscle spasms (10.0%). The most common Grade 3-4 adverse reactions were diarrhoea (Grade 3, 36.9% and Grade 4, 0.2%) and vomiting (Grade 3, 3.4% and Grade 4, 0.1%). Adverse reactions reported as serious included diarrhoea (1.9%), vomiting (1.3%), dehydration (1.1%), nausea (0.5%), alanine aminotransferase increased (0.4%), aspartate aminotransferase increased (0.4%), abdominal pain (0.3%), fatigue (0.3%) and decreased appetite (0.2%). **Tabulated list of adverse reaction** : The table below lists adverse reactions observed with neratinib based on the assessment of pooled data from 1,710 patients. The MedDRA frequency convention and system organ class database has been utilised for the classification of frequency: Very common (≥ 1/10) ; Common (≥ 1/100 to < 1/10); Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); Very rare (< 1/10,000); Not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Infections and infestations** : Common : Urinary tract infection - **Metabolism and nutrition disorders** : Very Common : Decreased appetite ; Common : Dehydration - **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** : Common : Epistaxis - **Nervous system disorders** : Common : Syncope - **Gastrointestinal disorders** : Very Common : Diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain, abdominal pain upper, and stomatitis; Common : Abdominal distension, dry mouth and dyspepsie - **Hepatobiliary disorders** : Common : Alanine aminotransferase increased, and aspartate aminotransferase increased ; Uncommon : Blood bilirubin increased - **Skin and subcutaneous tissue disorders** : Very Common : Rash ; Common : Nail disorder, skin fissures and dry skin - **Musculoskeletal and connective tissue disorders** : Very Common : Muscle spasm - **Renal and urinary disorders** : Common : Blood creatinine increased; Uncommon : Renal failure - **General disorders and administration site conditions** : Very Common : Fatigue - **Investigations** : Common : Weight decreased. **Reporting of suspected adverse reactions**: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: **Belgium** : Federal Agency for Medicines and Health Products, Vigilance Division : Avenue Galilée 5/03 1210 Brussel. Website : www.notifierunefetindesirable.be; e-mail : adr@afmps.be. **Luxembourg** : Regional Center of Pharmacovigilance of Nancy, Molecular Biology and Biopathology Building (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX; Tel: (+33) 3 83 65 60 85 / 87; Fax: (+33) 3 83 65 61 33; E-mail : crpv@chru-nancy.fr. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** : Pierre Fabre Médicament, Les Cauquillous, 81500 Lavaur, France. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER** : EU/1/18/1311/001. **DELIVERY MODE** : Prescription medicine. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** : 04/2022.



BREAST CANCER

**nerlynx**<sup>®</sup>  
(neratinib) tablets

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

**WHEN IT COMES TO THE RISK  
OF BREAST CANCER RECURRENCE,  
SHE WANTS ALL THE PROTECTION  
SHE CAN GET**



**NERLYNX<sup>®</sup> is indicated for the extended adjuvant treatment of adult patients with early-stage hormone receptor positive HER2 overexpressed/amplified breast cancer and who completed adjuvant trastuzumab-based therapy less than one year ago<sup>1</sup>**



[pierrefabre-oncologie.be](http://pierrefabre-oncologie.be)



**Pierre Fabre  
Oncology**

1. NERLYNX Summary of Product Characteristics.

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

## CICAPLAST BAUME B5+

### BAUME RÉPARATEUR APAISANT MULTI-INDICATIONS



FORMULE UNIQUE

#### EFFICACITÉ RÉPARATRICE

##### NOUVEAU [TRIBIOMA]

Rééquilibre le microbiome

##### [ MADÉCASSOSIDE ]

Accélère la réparation épidermique

##### [ CUIVRE + ZINC + MANGANÈSE ]

Agents assainissants

##### [ BEURRE DE KARITÉ + GLYCÉRINE ]

Relipide et hydrate

#### FORCE APAISANTE

##### [ 5% PANTHÉNOL ]

Soulage intensément  
les sensations d'inconfort

#### TOLÉRANCE et EFFICACITÉ

Prouvées sur **20 000 PATIENTS**

( 1 semaine à 97 ans )

et **21 LÉSIONS DIFFÉRENTES**

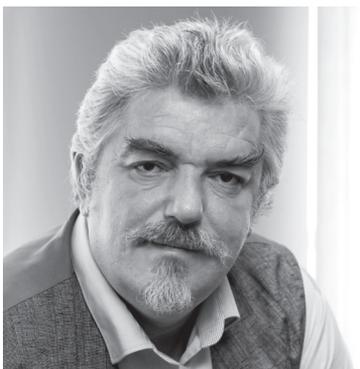
sous contrôle pédiatrique  
et dermatologique



40ml - CNK: 4488-649  
100ml - CNK: 4488-656

**TEXTURE BAUME**  
Non grasse. Non collante.  
**SANS PARFUM - SANS ALCOOL**

# Edito



## Notre fil conducteur

Il n'est pas mauvais de se poser pour faire un bilan. C'est ce que nous faisons, chers lecteurs, chers confrères médecins, médecins-dentistes et pharmaciens, à chaque édition de *Semper Luxembourg*. Mais la symbolique des chiffres est telle qu'un numéro «anniversaire», comme le fut notre 100<sup>e</sup> en 2018, ou ce numéro «150», sont l'occasion de dégager le fil conducteur qui nous guide.

En 150 numéros de *Semper Luxembourg*, c'est ensemble que nous avons construit un héritage commun où l'information se couple à la formation, pour faire de notre mensuel un outil de connexion entre tous les acteurs de la santé du Grand-Duché: les professionnels de la santé, d'abord, mais aussi les institutions et les partenaires que l'on tend parfois à opposer, et qui tous sont indispensables à une médecine de qualité.

Certes les enjeux des uns et des autres sont frappés d'antagonismes constitutifs, mais depuis 2008 - année de naissance de *Semper Luxembourg*, je constate que le Grand-Duché réussit mieux que beaucoup de pays à convertir ces conflits d'intérêt apparents en atouts de dialogue. Ainsi, l'AMMD, le Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois, la Fédération des Hôpitaux Luxembourgeois ou encore le Collège Médical défendent des objectifs différents mais complémentaires, et ils se connaissent et se respectent.



...

# Edito

...

De même, depuis 2008, j'ai vu se créer un écosystème enthousiaste porté par des acteurs dynamiques à tous les niveaux, de la recherche aux autorités en passant par l'industrie innovante. Ces acteurs, nous voulons continuer à leur donner la parole, comme nous le faisons à travers nos rubriques dédiées à la recherche, en partenariat avec le *Clinical and Epidemiological Investigation Center* du LIH, aux volets réglementaires, en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments ou à l'industrie pharmaceutique innovante, avec la participation d'*Innovative Medicines for Luxembourg*. Pour nos projets futurs, notre fil conducteur sera plus que jamais dans ces connexions qui donnent au Luxembourg une place reconnue dans l'Europe de la Santé.

La liste ne saurait évidemment être exhaustive, et c'est avec une grande émotion que je me suis replongé dans les numéros spéciaux de *Semper Luxembourg* que nous avons réalisés au coeur de la pandémie de Covid, avec l'engagement des autorités politiques, des hôpitaux et des professionnels pourtant débordés comme jamais. La disponibilité de la Ministre de la Santé nous honore, et la gratitude des blouses blanches fut notre plus beau remerciement.

Tout ceci n'aurait pas été possible sans le soutien de nos annonceurs que nous tenons à saluer pour notre relation de respect et de compréhension réciproque. Car après pas loin de 30 années de presse médicale dont la seconde moitié au Grand-Duché de Luxembourg, je peux l'affirmer: les laboratoires pharmaceutiques présents dans *Semper Luxembourg* ont compris la spécificité du pays et les attentes tant des professionnels que des autorités, au bénéfice final des patients.

Enfin, ces numéros nés dans une période difficile n'auraient pas été possibles sans l'engagement, par vents et marées, de l'équipe de *Semper Luxembourg*. Une équipe fidèle, qui s'inscrit dans la durée. Une équipe qui ne s'arrête jamais.

Merci à tous de nous conforter chaque mois dans le cap qui est le nôtre.

Dr Eric Mertens



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



Colophon en page 70

# PROS, LA FLEXIBILITÉ EST VOTRE QUOTIDIEN ? NOUS AUSSI

Nos conseillers se déplacent  
chez vous pour vous proposer  
un service au meilleur prix !

RDV SUR **TANGO.LU**  
OU AU **27 777 377**



Centrale téléphonique  
à 9,90€/mois htva



Abonnements mobiles  
pour l'international



Tango Fibre Bizz

tango))

( tango.lu )

# SILODYX™

silodosine

## MAINTENANT REMBOURSÉ\*



	P.P. Luxembourg (TVA ind.)	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%

Silodix est indiqué dans le traitement des troubles urinaires de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte.<sup>1</sup>

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

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Silodix 4 mg gélules Silodix 8 mg gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Silodix 4 mg gélules Chaque gélule contient 4 mg de silodosine. Silodix 8 mg gélules Chaque gélule contient 8 mg de silodosine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Silodix 4 mg gélules Gélule en gélatine, jaune et opaque. Silodix 8 mg gélules Gélule en gélatine, blanche et opaque. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement des signes et symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose recommandée est d'une gélule de Silodix 8 mg chaque jour. Chez les populations particulières, la dose recommandée est d'une gélule de Silodix 4 mg chaque jour. Sujets âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Insuffisance rénale: L'utilisation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ( $Cl_{cr} \geq 50$  et  $\leq 80$  ml/min). La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ( $Cl_{cr} \geq 30$  et  $< 50$  ml/min) est de 4 mg une fois par jour, pouvant être portée à 8 mg une fois par jour au bout d'une semaine de traitement, selon la réponse spécifique du patient. L'utilisation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) n'est pas recommandée. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En l'absence de données, l'utilisation chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée. Population pédiatrique: Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Silodix dans la population pédiatrique dans l'indication d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Mode d'administration Voie orale. La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe. La gélule ne doit être ni ouverte ni croquée mais doit être avalée entière, de préférence avec un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité La sécurité d'emploi de la silodosine a été évaluée dans le cadre de quatre études cliniques de phase II-III contrôlées en double aveugle (931 patients ayant reçu 8 mg de silodosine une fois par jour et 733 patients ayant reçu le placebo) et de l'extension de deux d'entre elles, en ouvert. Au total, 1 581 patients ont reçu 8 mg de silodosine une fois par jour. Parmi eux, 961 patients ont été exposés pendant au moins 6 mois et 384 patients pendant 1 an. Lors des études cliniques contrôlées versus placebo et de l'utilisation à long terme, les effets indésirables les plus fréquents (23 %) avec la silodosine ont été les troubles de l'éjaculation comme l'éjaculation rétrograde ou l'émission réduite ou nulle de sperme lors de l'éjaculation. Cet effet peut affecter temporairement la fertilité masculine. Il est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement. Liste récapitulatif des effets indésirables La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); très rare ( $< 1/10000$ ), 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. **Affections psychiatriques** Peu fréquent: Diminution de la libido. **Affections du système nerveux** Fréquent: Sensation vertigineuse; Rare: Syncope, Perte de conscience<sup>1</sup>. **Affections cardiaques** Peu fréquent: Tachycardie<sup>1</sup>; Rare: Palpitations<sup>1</sup>. **Affections vasculaires** Fréquent: Hypotension orthostatique; Peu fréquent: Hypotension<sup>1</sup>. **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<sup>1</sup>. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent: Rash cutané<sup>1</sup>, Prurit<sup>1</sup>, Urticaire<sup>1</sup>, Éruption d'origine médicamenteuse<sup>1</sup>. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très fréquent: Troubles de l'éjaculation, dont éjaculation rétrograde, Emission réduite ou nulle de sperme; Peu fréquent: Dysfonction érectile. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** Fréquence indéterminée: Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire. 1 - effets indésirables signalés de manière spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance internationale après la commercialisation (fréquences calculées d'après les événements rapportés dans les essais cliniques de phase I-IV et les études non interventionnelles). **Description de certains effets indésirables particuliers** Hypotension orthostatique L'incidence de l'hypotension orthostatique lors des études cliniques contrôlées versus placebo a été de 1,2 % sous silodosine contre 1,0 % sous placebo. L'hypotension orthostatique peut occasionnellement entraîner une syncope. Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) Des cas de SIHP ont été signalés lors d'interventions chirurgicales de la cataracte. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration via le système national de déclaration - Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance: Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be) e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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](mailto: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 Silodix dernière version. 2. Montorsi F et al. Int J Urol 2016;23(7):572-9 3. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010;9(4):491-495. 4. Chapple et al. European Urology, 2011; 59(3):342-352. \*Remboursé depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2021.

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

# Sommaire

13



## CONGRESS

### You create the Magic of Cardiology

- Traitement de l'insuffisance cardiaque: l'étude DELIVER consacre une gliflozine
- Une méta-analyse DAPA-HF et DELIVER: pourquoi?
- Diagnostic et traitement de l'hypertension pulmonaire: de nouvelles recommandations 2022
- Traitement de l'hypertension: le soir ou le matin? L'étude TIME remet les montres à l'heure
- Prévention secondaire d'un syndrome coronarien aigu Une polypill pour une meilleure observance
- Insuffisance cardiaque congestive aiguë: deux diurétiques font mieux qu'un seul!
- La cardiologie du futur: intelligence artificielle et application sur smartphone

28



## REGULATORY

Impact réglementaire de l'essor des Applications  
Digitales de Santé

22



## PORTRAIT

*Benoît Elichabe*

Merck: l'innovation depuis  
13 générations

24



## FOCUS

*Dr Marc Schlessler*

BPCO: une réduction de la  
mortalité est-elle possible?

35



## CAS CLINIQUE

Une maladie de saison?

42



**HUMANITAIRE** .....

Chaîne de l'Espoir Luxembourg

- Présentation de Dany de Muysier-Bichler
- Interviews de trois médecins engagés pour Chaîne de l'Espoir Luxembourg: Jerry Kieffer, Kerstin Wagner, Luc Schroeder

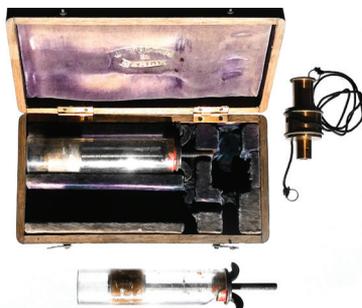
57



**RECHERCHE** .....

Jusqu'à 88 polluants différents trouvés dans les cheveux des enfants luxembourgeois

60



**ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE** .....

Heurteloup et sa sangsue artificielle

62



**EVASION** .....

Mont Cervin Palace: un hôtel et un village en parfaite harmonie

64



**URGENCES** .....

Quand faut-il hospitaliser une bronchiolite?

66

**AGENDA** .....

68

**FLASHBACK** .....

70

**CARTOON** .....

**SAVE** *the* **DATE**

SEMPER LUXEMBOURG VOUS INVITE  
**LE 30 NOVEMBRE À PARTIR DE 19H30...**  
**SURVEILLEZ VOTRE BOÎTE AUX LETTRES!**

VOIR DETAILS EN PAGE 66 →



▼ 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 antirhumatisaux (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 être envisagé. **Contre-indications:** 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  $< 1 \times 10^9$  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  $< 0,5 \times 10^9$  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 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:** 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]  $\geq 60$  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. **Effets indésirables** Infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grosseesse (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 %), les sensations vertigineuses (1,2 %) et la lymphopénie (1,0%). **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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/1000$ ,  $< 1/10000$ ,  $< 1/100000$ ). **Tableau 2: Effets indésirables Infections et infestations** **Effet indésirable:** Infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures **Fréquence:** Fréquent **Effet indésirable:** Zona, Pneumonie **Fréquence:** Peu fréquent **Affections hématologiques et du système lymphatique** **Effet indésirable:** Lymphopénie **Fréquence:** Fréquent **Effet indésirable:** Troubles du métabolisme et de la nutrition **Effet indésirable:** Troubles du métabolisme et de la nutrition **Fréquence:** Peu fréquent **Effet indésirable:** Affections du système nerveux **Effet indésirable:** Sensations vertigineuses **Fréquence:** Fréquent **Affections gastro-intestinales** **Effet indésirable:** Nausées **Fréquence:** Fréquent **Investigations** **Effet indésirable:** Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang **Fréquence:** Peu fréquent **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. **Phosphate sérique** Des diminutions généralement légères, transitoires ou intermittentes et dose-dépendantes des taux de phosphate sérique sont survenues au cours du traitement par filgotinib et se sont résolues sans arrêt du traitement. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), des valeurs de phosphate sérique inférieures à 2,2 mg/dL (limite inférieure à la normale) ont été rapportées chez 5,3 % et 3,8 % des sujets recevant respectivement 200 mg et 100 mg de filgotinib; aucune valeur inférieure à 1,0 mg/dL n'a été rapportée. Dans les études cliniques de phase III contrôlées versus placebo pendant 12 semaines en association avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2), des taux de phosphate sérique inférieurs à 2,2 mg/dL ont été rapportés respectivement chez 16,3 %, 31 % et 24 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. **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 181 % 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 231 % 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 10 % 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 14 % et de 1,0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 10 % 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. Le TIAE global du zona dans l'ensemble des sept études cliniques de phase II et III (2 267 et 1 647 patients au total pour 200 mg et 100 mg, respectivement) était de 1,6 et 1,1 par 100 PAE dans le groupe 200 mg et le groupe 100 mg, respectivement. **Rectocolite hémorragique** Les types d'infections graves rapportés dans les études cliniques sur la rectocolite hémorragique étaient généralement similaires à ceux rapportés dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde dans les groupes ayant reçu le filgotinib en monothérapie. Dans les deux études d'induction contrôlées contre placebo, la fréquence des infections graves était de 0,6 % dans le groupe filgotinib 200 mg, 1,1 % dans le groupe filgotinib 100 mg et 1,1 % dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée contre placebo, la fréquence des infections graves dans le groupe filgotinib 200 mg était de 1 %, contre 0 % dans le groupe placebo correspondant. Dans le groupe filgotinib 100 mg de l'étude d'entretien, la fréquence des infections graves était de 1,7 %, contre 2,2 % dans le groupe placebo correspondant. **Infections opportunistes (hors TB)** Dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0 %, de 0,2 % et de 0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie, filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III sur la polyarthrite rhumatoïde (2 267 patients) était de 0,1 par 100 PAE. **Nausées** Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le filgotinib. **Créatine phosphokinase** Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restées stables par la suite. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de la CPK était 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  $\geq 5$  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  $\geq 5$  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. Dans l'étude d'extension à long terme FINCH 4, 1 530 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour et 1 199 patients ont reçu du filgotinib 100 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 1,5 an. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et

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

# Maintenant remboursé

# Traitement de RCH en toute simplicité

**Inhibiteur préférentiel de JAK1<sup>1</sup>**

**Efficacité rapide\* et maintenue<sup>1,2</sup>**

**1x/jour Voie orale<sup>1</sup>**

**Profil de tolérance démontré<sup>#1</sup>**

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

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 Gallié 5/03, B-1210 Bruxelles ou Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: <http://www.notifieruneffetindesirable.be>, e-mail: [zdfr@afmps.be](mailto:zdfr@afmps.be). **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Galapagos NV, General de Wittelaan 111A3, 2800 Mechelen, Belgium **Numéros d'autorisation de mise sur le marché:** EU/11/2014/001-002-003-004. **Mode de délivrance:** Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte:** 06/2022. <sup>1</sup>Diminution du score partiel de Mayo et des niveaux de CRP par rapport aux valeurs de base de la semaine 2 <sup>2</sup>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 (UVI, 1,7 %), des vertiges (1,2 %) et de la lymphopénie (1,0%).

**Références:** 1. RCP **Jyseleca**®; 2. EPAR **Jyseleca**®. **Abréviations:** JAK: Janus Kinase; RCH: Rectocolite Hémorragique. LU-UC-JY-202208-00010 - 08/2022

Pour les patients à haut risque CV,

# Bousculez le STATU QUO

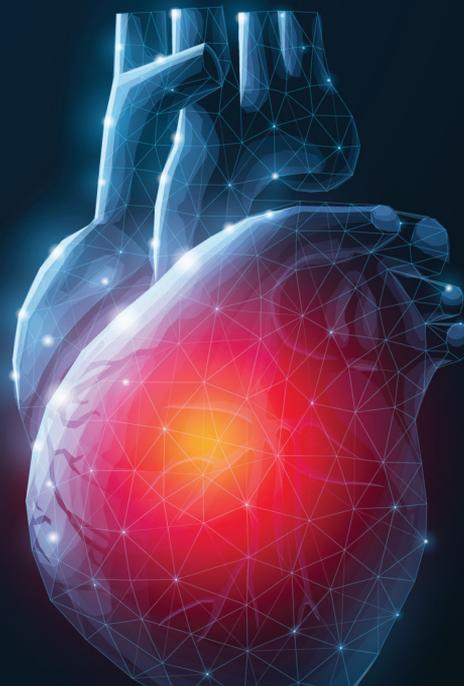
AVEC

# REPATHA®

- ↓ Réduire le LDL-C
- ↓ Réduire le risque CV<sup>1</sup>

**Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution. Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable (injection) en stylo prérempli (SureClick). La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. **4. INFORMATIONS CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques :** **Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte :** Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et chez les patients pédiatriques à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, en complément d'un régime alimentaire : en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** Repatha est indiqué chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. **Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie :** Repatha est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque : en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration :** Avant de débuter le traitement par evolocumab, les causes secondaires d'hyperlipidémie ou de dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues. **Posologie :** **Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote) :** Adultes et patients pédiatriques (à partir de 10 ans) : La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. **Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et le patient pédiatrique à partir de 10 ans :** La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse clinique significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse. **Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie chez l'adulte :** La dose recommandée d'evolocumab est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. **Populations spéciales :** **Patients âgés (≥ 65 ans) :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. **Patients insuffisants rénaux :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir la rubrique 5.2). **Patients insuffisants hépatiques :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ; voir la rubrique 4.4 pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Repatha n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) ou chez les patients pédiatriques présentant d'autres types d'hyperlipidémie. **Mode d'administration :** Voie sous-cutanée. L'evolocumab doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. L'evolocumab ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. **Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli :** La dose de 140 mg doit être administrée en utilisant un seul stylo prérempli. La dose de 420 mg doit être administrée en utilisant trois stylos préremplis dans un délai de 30 minutes. Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration d'evolocumab peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit. À usage unique exclusivement. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés aux doses recommandées sont une rhinopharyngite (7,4 %), une infection des voies respiratoires supérieures (4,6 %), des dorsalgies (4,4 %), des arthralgies (3,9 %), la grippe (3,2 %), et des réactions au site d'injection (2,2 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés et via les déclarations spontanées sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) à < 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **Tableau 1. Effets indésirables :** **Infections et infestations :** Fréquent : Grippe, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures. **Affections du système immunitaire :** Fréquent : Hypersensibilité, éruption cutanée ; Peu fréquent : Urticaire. **Affection du système nerveux :** Fréquent : Céphalée. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Rare : Cédème de Quincke. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : Dorsalgie, arthralgie, myalgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : Réactions au site d'injection<sup>1</sup> ; Peu fréquent : Syndrome de type grippal. <sup>1</sup> Voir la rubrique Description de certains effets indésirables. **Description de certains effets indésirables :** **Réactions au site d'injection :** Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient une ecchymose, un érythème, une hémorragie, une douleur au site d'injection et un gonflement. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Repatha ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote. Une étude clinique destinée à évaluer les effets de Repatha a été réalisée chez 158 patients pédiatriques âgés de ≥ 10 à < 18 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et les données de sécurité pour cette population pédiatrique ont été cohérentes avec le profil de sécurité connu du médicament chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Vingt-six patients pédiatriques présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote ont été traités par Repatha dans les études cliniques réalisées chez les patients âgés de ≥ 10 à < 18 ans. Aucune différence en matière de sécurité n'a été constatée entre les patients pédiatriques et les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. **Sujets âgés :** Parmi les 18 546 patients traités par evolocumab au cours des essais cliniques en double aveugle, 7 656 (41,3 %) avaient ≥ 65 ans, et 1 500 (8,1 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes. **Immunogénicité :** Dans des études cliniques, 0,3 % des patients (48 patients sur 17 992) qui ont reçu au moins une dose d'evolocumab ont développé des anticorps de liaison. Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de l'evolocumab. Le développement d'anticorps anti-evolocumab n'a pas été détecté dans les essais cliniques de patients pédiatriques traités par Repatha. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ; **Rouanne** Vigilance ; **Avignon** Galilée 5/03 ; **1210 BRUXELLES :** Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be) ; E-mail : [adr@atmps.be](mailto:adr@atmps.be). **Luxembourg :** Direction de la Santé ; Division de la Pharmacie et des Médicaments ; 20, rue de Bitbourg ; L-1273 Luxembourg-Hamm ; Tél : (+352) 2478 5592 ; E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto: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.

ESC Congress 2022 Barcelona  
26-29 août 2022



EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

## You create the Magic of Cardiology

*C'est le message adressé par le Pr Stephan Achenbach, Président de l'ESC aux quelque 31.000 participants de cette 70<sup>ème</sup> édition du congrès, venus à Barcelone pour suivre les sessions en présentiel après 2 ans de pandémie. Le Pr Achenbach a aussi souligné combien la cardiologie moderne est un travail d'équipe où chacun contribue à sa façon au traitement optimal du patient. Un accent particulier est mis cette année sur l'imagerie cardiaque et les 20 ans du TAVI. Le programme fait comme de coutume la part belle aux recommandations avec celles très attendues sur le diagnostic et le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire mais aussi aux résultats des essais cliniques de nature à changer la pratique quotidienne. Nous vous présentons une sélection des résultats les plus représentatifs...*

Dr Claude Biéva

## Traitement de l'insuffisance cardiaque: l'étude DELIVER consacre une gliflozine

*Depuis quelques années, les inhibiteurs de SGLT2 ont fait leur chemin dans le traitement de l'insuffisance cardiaque réduite, mais peu de données étaient publiées sur le bénéfice d'une gliflozine dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection légèrement réduite ou préservée (> 40%).*

L'étude DELIVER montre pour la première fois que la dapagliflozine réduit les événements d'insuffisance

cardiaque et les décès cardiovasculaires et améliorent les symptômes et ce indépendamment de la valeur de

la fraction d'éjection. Sur cette base, elle devient un pilier du traitement chez tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

L'étude DELIVER<sup>1</sup> a inclus 6.263 patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)  $\geq$  40% ou avec une FEVG précédemment réduite qui s'est améliorée à plus de 40%.

Ils ont été randomisés entre la dapagliflozine 10 mg/j et un placebo avec un suivi médian de 2,3 ans.

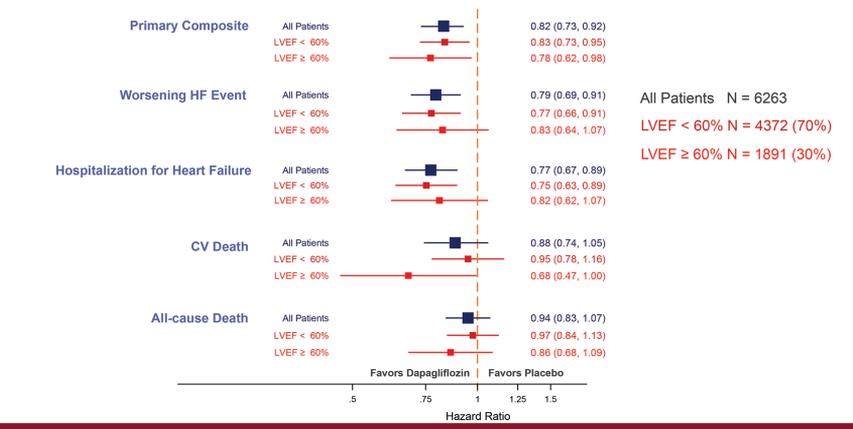
Le critère principal est un composite des décès cardiovasculaires ou hospitalisations ou consultations urgentes pour insuffisance cardiaque (IC).

Les patients avaient un âge moyen de 72 ans, une FEVG moyenne de 54%. Trois quarts des patients étaient sous IEC ou ARA2 ou inhibiteur de la néprilysine, 83% sous bêta-bloquants, 43% sous antagoniste des récepteurs minéralo-corticoïdes.

## Une gliflozine chez tous les patients avec une IC

La dapagliflozine entraîne une réduction de 18% du risque de décès cardiovasculaires ou d'aggravation de l'IC ou consultation urgente pour IC (critère primaire), par rapport au placebo (16,4% vs 19,5%, HR = 0,82,  $p < 0,001$ ), et ce indépendamment de la valeur de la FEVG.

## Outcomes by LVEF < 60% or LVEF ≥ 60%



On constate également une diminution des hospitalisations pour IC (HR = 0,77) et une amélioration du score de qualité de vie KCCQ.

C'est la première démonstration du bénéfice de l'ajout de cette gliflozine au traitement standard de l'IC à fraction d'éjection > 40%, préservée ou modérément altérée ce qui

la positionne comme un pilier du traitement de l'IC indépendamment de la FEVG et du statut diabétique comme le montre une analyse de sous-groupes. ■

Référence:

1. Solomon S. ESC 2022 ; hotline session

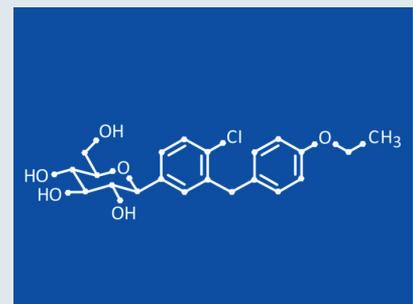
## Une méta-analyse DAPA-HF et DELIVER: pourquoi?

Nous savons aujourd'hui que la dapagliflozine est efficace dans l'IC à fraction d'éjection préservée au terme de l'étude DELIVER<sup>1</sup>. Nous savons aussi que l'empagliflozine est efficace dans l'IC à FE modérément altérée et dans l'IC à FE préservée (≥ 50%). Enfin, les inhibiteurs de SGLT2 ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'IC à fraction d'éjection réduite selon l'étude DAPA-HF avec la dapagliflozine. L'intérêt de cette méta-analyse, c'est qu'elle regroupe les données des études DAPA-HF et DELIVER pour analyser l'effet sur les événements cardiovasculaires majeurs (MACE), indépendamment de la valeur de la FEVG.

La méta-analyse porte sur 11.007 patients, 4.744 avec une IC à FE ≤ 40% en classe NYHA II à IV dans DAPA-HF et 6.263 patients avec une IC FE > 40% en classe NYHA II à IV dans l'étude DELIVER. L'âge moyen des patients est de 69 ans et le suivi

médian de 22 mois.

L'analyse montre que la dapagliflozine réduit la mortalité de toutes causes (HR = 0,90,  $p = 0,03$ ), la mortalité cardiovasculaire (HR = 0,86,  $p = 0,01$ ), le nombre d'hospitalisations pour IC (HR = 0,71,  $p < 0,001$ ) et les



MACE (Major Adverse Cardiovascular Event) (HR = 0,90,  $p = 0,045$ ).

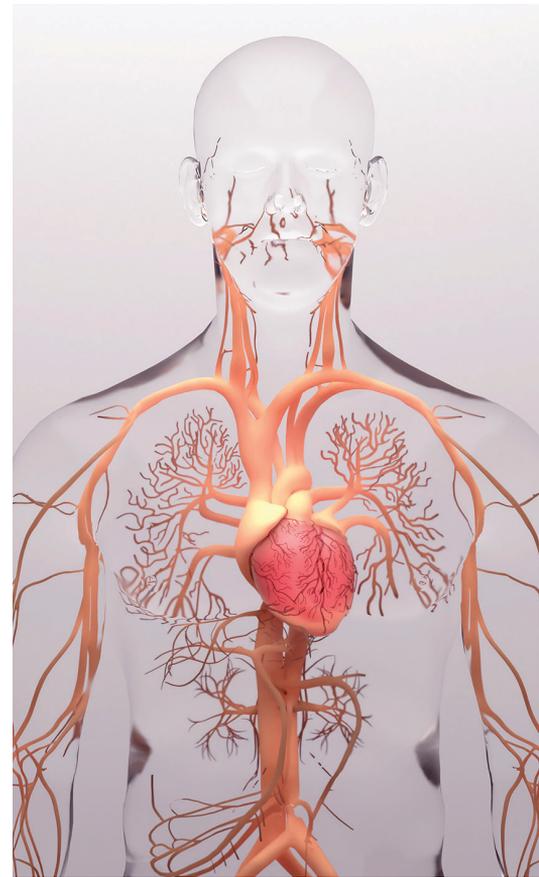
Tous ces effets sont indépendants de la FEVG. Ces données confortent le positionnement des gliflozines et en particulier de la dapagliflozine chez les patients insuffisants cardiaques. ■

Référence:

1. Jund P. ESC 2022.hotline session

# Diagnostic et traitement de l'hypertension pulmonaire: de nouvelles recommandations 2022

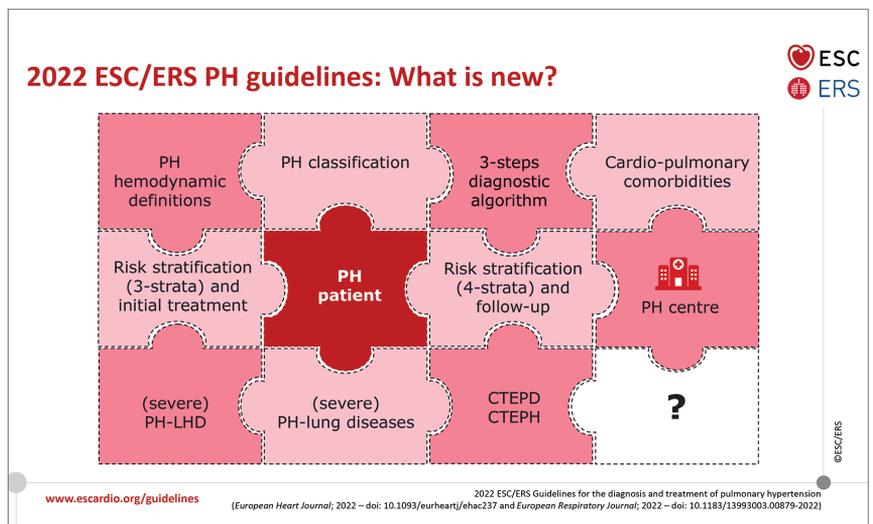
Les anciennes dataient de 2015, c'est peu dire que les nouvelles recommandations ESC étaient attendues avec impatience. Quelles sont les actualisations? La définition hémodynamique de l'hypertension pulmonaire, l'algorithme diagnostique, l'accent mis sur la lecture de l'échocardiographie et de l'angioscanner thoracique, la stratification du risque, l'algorithme de traitement de l'HTAP avec un rappel des indications des traitements combinés, un avis sur le traitement des formes post-emboliques chroniques. Un résumé de la session «2022 ESC-ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension».



- L'hypertension pulmonaire (HTP) est désormais définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) > 20 mmHg. Deux formes sont distinguées: les formes pré-capillaires (groupes 1, 3 à 5): PAPO ≤ 15 mmHg + résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 2 UW et les formes post-capillaires (groupe 2): PAPO > 15 mmHg + résistances vasculaires pulmonaires. Par rapport à 2015, on constate une diminution du seuil des PAPm de 25 à 20, et des RVP de 3 à 2.
- L'algorithme diagnostique se résume à trois étapes: suspicion clinique, dépistage échographique, confirmation par cathétérisme cardiaque droit. Le dépistage s'impose chez les patients à haut risque, plus précoce chez les patients symptomatiques avec une infection par le VIH ou une connectivite. La population générale doit être dépistée après une embolie pulmonaire et/ou dyspnée inexpiquée.
- L'échographie cardiaque transthoracique de repos via la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide reste la pierre angulaire du dépistage. Mais d'autres signes évocateurs doivent être ensuite recherchés.
- La stratification du risque doit être faite au moment du diagnostic et ensuite à chaque visite. Elle détermine le pronostic, la stratégie thérapeutique, et enfin le suivi.
- L'algorithme de traitement des patients est basé sur la stratification du risque et les co-morbidités, com-

prenant un inhibiteur de PDE5 et un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (classe I). Les patients à haut risque doivent recevoir une trithérapie (classe IIa) comprenant le traitement précédent et un analogue des prostacyclines per os ou parentéral. ■

«La stratification du risque doit être faite au moment du diagnostic et ensuite à chaque visite.»





## Traitement de l'hypertension: le soir ou le matin? L'étude TIME remet les montres à l'heure

*Est-il préférable de prendre un antihypertenseur le matin ou le soir? Depuis quelques temps, la question était débattue sur fond de l'étude HYGIA acceptée par certains, rejetée par d'autres. L'étude TIME<sup>1</sup> avait pour objectif de clore le débat. Pas moins de 21.000 patients ont été suivis et le verdict est tombé...*

Le moment de la prise d'un traitement anti-hypertenseur, le soir ou le matin, a fait l'objet d'un débat. L'étude HYGIA avait suggéré un bénéfice en cas de prise nocturne, arguant du fait que l'administration d'un antihypertenseur au coucher pourrait faire baisser la tension artérielle nocturne dont on sait qu'elle est plus corrélée au risque cardiovasculaire que la tension diurne. Mais l'étude fut par la suite fort critiquée pour sa méthodologie. Une méta-analyse portant sur l'administration d'un antihypertenseur le soir

n'avait pas confirmé cette hypothèse. En revanche, une étude randomisée contrôlée menée par la suite avait permis d'observer une diminution statistiquement significative de la tension artérielle nocturne corrélée à une diminution de l'incidence des événements cardiovasculaires. Que penser?

**10.503 patients le soir,  
10.601 le matin**

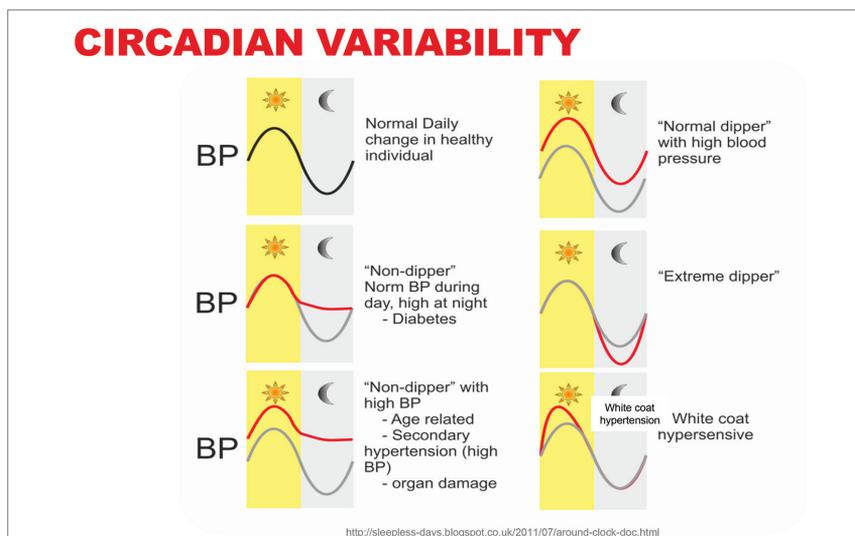
L'étude TIME a inclus 21.104 patients hypertendus suivis pendant plus de 5

ans, traités par au moins un médicament anti-hypertenseur. L'âge moyen était de 65 ans. La durée médiane du suivi était de 5,2 ans. Les patients étaient contactés par e-mail. Il leur était demandé de prendre leur médicament soit le matin entre 6 heures et 10 heures (n = 10.601), soit le soir entre 20 heures et minuit (n = 10.503). Le critère primaire est un composite des hospitalisations pour infarctus du myocarde non fatals ou accidents vasculaires cérébraux non fatals et des décès d'origine vasculaire, dans la population en intention de traiter. Les résultats montrent que le critère primaire est rencontré chez 3,4% des patients du groupe soir (0,69 événements/100 patients-année) et 3,7% du groupe matin (0,72 événements/100 patients-année). Le HR non ajusté est de 0,95 (p = 0,53).

### Au choix mais avec une préférence

Pour l'auteur, l'absence de différence dans les deux groupes démontre qu'un traitement anti-hypertenseur peut être pris à n'importe quel moment. Une prise nocturne n'entraîne pas d'épisodes d'hypotension. A la question de savoir s'il faut laisser le patient choisir l'heure de prise, certains répondent par l'affirmative, d'autres estiment qu'il vaut mieux fixer une heure et de préférence le matin. ■

Référence:  
1. McDonald T, et al. ESC 2022. Hot session





taltz™  
(ixekizumab)



olumiant®  
(baricitinib) tablets

# Prévention secondaire d'un syndrome coronarien aigu

## Une polypill pour une meilleure observance

Dans le traitement du post-infarctus, l'observance est inférieure à 50%. En cause le nombre important de médicaments à prendre par jour. Dans l'étude SECURE, une polypill associant l'aspirine, une statine et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine améliore significativement l'adhérence des patients. Les résultats ont été présentés en hotline<sup>1</sup> lors du Congrès et publiés simultanément dans le NEJM<sup>2</sup>.

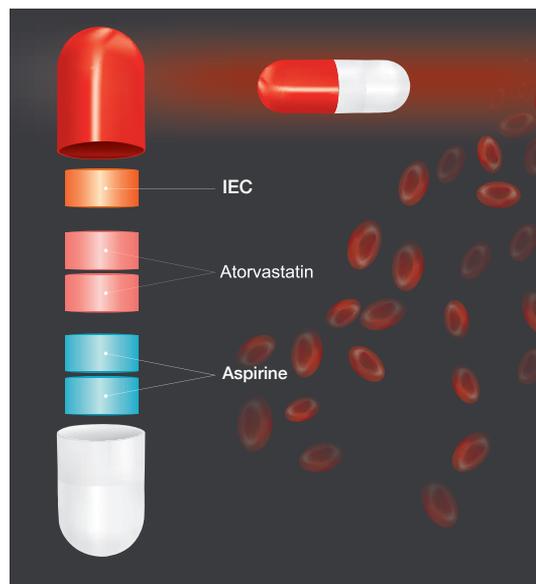
Le concept de polypill n'est pas neuf. L'idée avait déjà été testée en prévention primaire avec pour résultat une diminution des événements cardiovasculaires par rapport au groupe contrôle au terme de cette méta-analyse de 3 études cliniques randomisées. Mais l'effet en prévention secondaire n'avait pas encore été analysé. C'est aujourd'hui chose faite avec l'étude SECURE, importante par le fait qu'elle aborde la question de l'observance dont on sait qu'elle est largement insuffisante dans le post-infarctus aigu du myocarde.

### Baisse de la mortalité et hausse de l'observance

SECURE est la première étude randomisée conçue pour évaluer le bénéfice d'une polypill, d'une part sur les événements cardiovasculaires récurrents chez les patients en post-infarctus et d'autre part sur l'observance de ces patients. Elle a inclus 2.499 patients

recrutés dans les 6 mois suivant un infarctus du myocarde et mis sous une triple thérapie à base d'aspirine 100 mg, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le ramipril à 2,5, 5 ou 10 mg et une statine, l'atorvastatine à 20 ou 40 mg. Le critère principal est le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'AVC ou la revascularisation urgente. L'observance est évaluée par la «Morisky Medication Adherence Scale» suivant 3 niveaux: faible, moyenne, élevée. Les patients ont un âge moyen de 76 ans, les trois quarts sont hypertendus, un peu plus de la moitié a un diabète (57,4%) ou des antécédents de tabagisme (51,3%).

Avec un suivi médian de 3 ans, 9,5% des patients du groupe polypill rencontrent le critère principal versus 12,7% du groupe traitement classique, soit une réduction de 24%, avec un  $p < 0,001$  pour la non-infériorité. Le critère secondaire, un com-



posite des décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatals et AVC est rencontré chez 8,2% des patients sous polypill vs 11,7% du groupe traitement classique (HR = 0,70,  $p = 0,005$ ). Le taux d'observance le plus élevé s'observe chez les patients sous polypill.

### Take home message

La réduction des décès de cause cardiovasculaire atteint 33%. C'est elle qui est la plus contributive dans le critère primaire. Les courbes divergent très vite et la différence persiste, ce qui a fait dire au Pr Valentin Fuster que le résultat aurait pu être encore plus impressionnant avec un suivi prolongé. Enfin le suivi d'un certain nombre de patients a été difficile par la pandémie au SARS-CoV-2. La polypill s'érige aujourd'hui comme un outil important de prévention des événements cardiovasculaires chez les patients en post-infarctus aigu du myocarde. ■

#### Références:

1. Fuster V. ESC 2022. SECURE trial, Hot Line Session
2. Castellano JM, et al. NEJM 2022, DOI: 10.1056/NEJMoa2208275

	Adherence At 6 Months			Adherence At 24 Months		
	Low (<6)	Medium (6 to <8)	High (8)	Low (<6)	Medium (6 to <8)	High (8)
<b>Polypill</b>	5.5	23.9	70.6	4.2	21.7	74.1
<b>Usual Care</b>	9.5	27.8	62.8	6.9	29.8	63.2
Common OR (95% CI)	1.46 (1.22, 1.74) $p < 0.001$			1.67 (1.36, 2.04) $p < 0.001$		

Adherence was measured using the Morisky Medication Adherence Scale which categorizes patients to low (< 6 points), medium (6-7 points), or high levels of adherence (8 points)

# Insuffisance cardiaque congestive aiguë: deux diurétiques font mieux qu'un seul!

Une étude belge montre que l'acétazolamide ajouté à un diurétique de l'anse améliore significativement la décongestion chez des patients avec une insuffisance cardiaque aiguë décompensée. Le NNT (Number Needed to Treat) est de 6 patients. Pour le Pr Wilfried Mullens (Ziekenhuis Oost-Limburg), investigateur principal, ces données plaident pour l'utilisation de l'acétazolamide en routine clinique. C'est un vrai espoir pour les patients qui présentent une congestion résiduelle après furosémide à fortes doses. Les résultats de l'étude ont été présentés en Hot Line Session<sup>1</sup> et simultanément dans le NEJM.

Dans l'insuffisance cardiaque (IC) aiguë décompensée, le traitement par furosémide haute dose n'exclut pas qu'un certain nombre de patients ont une congestion résiduelle. Celle-ci est associée à un mauvais pronostic. En parallèle, l'acétazolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique actif à différents niveaux: tubule rénal, corps ciliaire, plexus choroïde, système nerveux central et muqueuse digestive.

Au niveau du tubule rénal, l'acétazolamide est un diurétique entraînant, par substitution ionique, une augmentation de la diurèse aqueuse, une forte élimination des bicarbonates, une excrétion moindre du sodium et du potassium, une alcalinisation des

urines. La réponse rénale à une dose de 5 à 10 mg est de 6 à 12 heures. Il est utilisé dans les œdèmes post-traumatiques, les hypertonies oculaires, les alcaloses métaboliques, etc. Sur cette base, l'idée a été de l'associer à un diurétique de l'anse dans l'IC aiguë.

## Des résultats très significatifs

L'étude ADVOR, multicentrique, randomisée, en double aveugle, a inclus 519 patients présentant une IC aiguë, décompensés, recrutés dans 27 centres belges.

Pour être inclus, les patients devaient présenter au moins un signe



de surcharge volumique, des taux de NT-proBNP élevés et être sous diurétiques oraux depuis au moins 1 mois. Ils ont été randomisés pour recevoir l'acétazolamide iv 500 mg 1x/j ou un placebo, en bolus à la randomisation et pendant les deux jours suivants. Le critère primaire est le succès de la décongestion, définie par la disparition de signes cliniques de surcharge dans les jours suivant la randomisation sans qu'il soit nécessaire d'augmenter la dose.

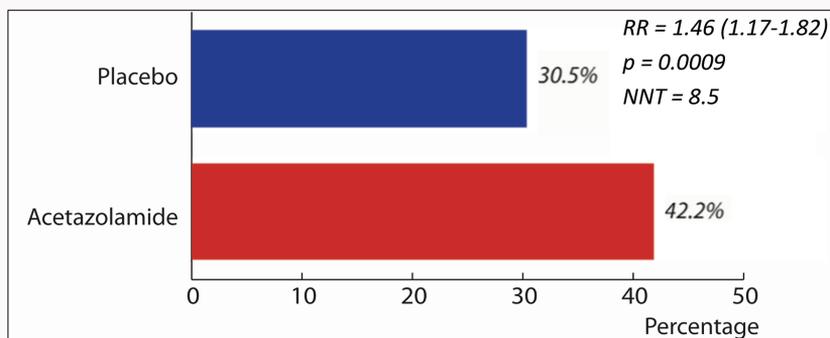
Ce critère est rencontré chez 42,2% des patients du groupe acétazolamide vs 30,5% du groupe placebo (HR = 1,46, p = 0,0009). Le NNT est de 6. On constate également une réduction de un jour de la durée d'hospitalisation moyenne qui passe de 9,9 jours sous placebo à 8,8 jours sous acétazolamide. Sur le plan de la sécurité d'emploi, on n'observe pas de troubles ioniques ou d'hypotension.

## Un changement de pratique

Les résultats de cette étude plaident pour l'association de l'acétazolamide à un diurétique de l'anse dans l'IC aiguë de manière à améliorer la décongestion des patients. Près de 50% des patients en retirent un bénéfice rapide pour un coût modéré et une tolérance sans surprise. Pour le Pr Mullens, nous devons traiter plus agressivement l'IC aiguë. ■

Référence:  
1. Mullens W. ESC 2022. Hotline session

### Results: primary end point (successful decongestion within 3 days) ADVOR





## Fibrillation atriale et application sur smartphone

Les smartphones ne servent pas qu'à téléphoner, envoyer des e-mails ou consulter des sites internet. Les applications médicales se multiplient et celles relatives à la fibrillation atriale (FA) méritent d'être décrites.

L'objectif est de détecter des FA asymptomatiques, non diagnostiquées à temps, associées à un surrisque d'événements thromboemboliques en l'absence de traitement. Plusieurs études ont démontré le potentiel des smartphones mais aucune n'avait jusqu'à présent comparé le dépistage conventionnel au dépistage numérique.

L'étude<sup>2</sup> eBRAVE-AF a comparé chez 5.551 patients (âge médian : 65 ans), le dépistage conventionnel au dépistage numérique pratiqué 2x/j pendant 14 jours, puis 2x/semaine pendant 6 mois à l'aide d'une application mesurant les irrégularités de l'onde de pouls avec un capteur photo-pléthysmographique.

Le critère principal est une FA nouvellement diagnostiquée menant à une anticoagulation orale. Au total, une FA est détectée chez 1,33% des participants dans le groupe numérique et 0,63% dans le groupe conventionnel (OR = 2,12, p = 0,010).

Les participants qui n'avaient pas rencontré le critère primaire en 6 mois ont eu la possibilité de participer à une deuxième phase de 6 mois. Le dépistage numérique fait mieux avec 33 cas détectés sur 2.387 vs 12 sur 2.365 (OR = 2,95). Ces résultats montrent l'intérêt d'un dépistage numérique via un smartphone chez les > 50 ans avec des facteurs de risque thromboemboliques. ■

### Références:

1. Ouyang D. ESC 2022. »EchoNet-RCT - Safety and Efficacy Study of AI LVEF»
2. Bauer A. ESC 2022. »eBRAVE-AF - Smartphone-based AF screening

## La cardiologie du futur: intelligence artificielle et application sur smartphone

*L'intelligence artificielle fait mieux qu'une échocardiographie pour la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Une application sur un smartphone améliore la détection de la fibrillation atriale et la mise sous traitement anticoagulant. Deux exemples de la révolution numérique/digitale...*

### IA et fraction d'éjection

L'intelligence artificielle (IA) a déjà fait son entrée dans d'autres spécialités médicales comme en anatomopathologie dans la relecture de coupes.

Aujourd'hui c'est la cardiologie qui est concernée avec une évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), indispensable à un diagnostic d'insuffisance cardiaque.

L'étude<sup>1</sup> EchoNet-RCT est une des premières études à avoir comparé en mode randomisé en aveugle, la me-

sure de la FEVG par une intelligence artificielle versus une échographie cardiaque.

Le critère primaire est la prévalence d'une correction de l'interprétation par un cardiologue expert. Les résultats montrent un taux de 16,8% de corrections d'interprétation dans le groupe IA vs 27,2% dans le groupe échographie, soit une différence de -10,4% (p < 0,001).

Pour l'auteur, la mesure obtenue par IA est fiable et facile à mettre en oeuvre, le code source du modèle IA utilisé est accessible publiquement.

«Aujourd'hui c'est la cardiologie qui est concernée avec une évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche, indispensable à un diagnostic d'insuffisance cardiaque.»

Prix public (TVAC)  
ACARIZAX® 30 co : 88,09€  
ACARIZAX® 90 co : 203,06€  
Remboursé à 80% par la CNS

ACARIZAX® est  
la seule immunothérapie  
allergénique (ITA) sublinguale  
en comprimés indiquée pour  
le traitement de la rhinite  
allergique ET de l'asthme  
allergique aux acariens<sup>(1-3)</sup>

Moins de  
14 euros/mois  
après intervention  
de la CNS grâce à la  
diminution de prix du  
conditionnement de  
90 comprimés.

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

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

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

Références:

1. ACARIZAX RCP 04-2022
2. Virchow JC et al. JAMA. 2016;315(16):1715-25
3. Demoly P et al. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:444-51

2022-09ACABEF-15 - 03-10-2022



# Merck: l'innovation depuis 13 générations

*Merck commercialise ses médicaments au Luxembourg depuis le début des années 1950. Nous parcourons ces 70 années avec Benoît Elichabe, Managing Director Belgique-Luxembourg.*

**Semper Luxembourg: Merck est née à Darmstadt. Pouvez-vous nous résumer son histoire et son positionnement?**

**Benoît Elichabe:** L'histoire de l'entreprise Merck commence en effet en 1668 à Darmstadt, en Allemagne, lorsque le pharmacien Friedrich Jacob Merck reçoit le privilège d'acquérir ce qui était alors la deuxième pharmacie de la ville. L'entreprise est depuis restée familiale, la treizième génération depuis 1668 possédant aujourd'hui 70% du capital de l'entreprise. Cette remarquable stabilité fait de Merck, plus de 350 ans après sa création, le plus ancien laboratoire pharmaceutique encore en activité.

Dans son histoire récente, au cours du XX<sup>e</sup> siècle, Merck s'est considérablement diversifiée pour exercer ses activités principales dans trois grands secteurs industriels. En plus de la branche pharmaceutique, la branche des sciences de la vie de Merck offre le portefeuille de produits, de tests et de services le plus complet de l'industrie pour les entreprises de biotechnologie et de l'industrie pharmaceutique. Par exemple, Merck produit des nanoparticules lipidiques qui sont essentiels pour la production du vaccin contre la COVID-19 produit par Moderna et Pfizer-BioNTech.

La branche «électronique» de Merck propose une offre de haute valeur ajoutée dans l'industrie des semi-conducteurs. Presque toutes les puces électroniques dans le monde utilisent

des produits ou des services Merck; de même, il y a de fortes chances que l'écran de votre smartphone que vous regardez tous les jours ait été produit grâce aux composants de Merck. Cette diversification fait de Merck une véritable entreprise de science et de technologie, animée par la curiosité de ses employés et constamment à la recherche de solutions innovantes pour améliorer les vies de millions de personnes à travers le monde et stimuler le progrès humain.

Au niveau mondial, Merck emploie environ 63.000 personnes et a l'ambition de réaliser en 2025 un chiffre d'affaires de 25 milliards d'euros.

**Quel est le positionnement de Merck au Grand-Duché de Luxembourg?**

**Benoît Elichabe:** Les activités de Merck au Luxembourg sont plus récentes et datent du début des années 1950. Merck commercialise ses médicaments depuis plus de 70 ans au Grand-Duché par l'intermédiaire de sa filiale belge. Nos activités pour les deux pays sont gérées depuis Hoeilaart, dans le sud de Bruxelles, mais avec une déclinaison spécifique pour le marché luxembourgeois, que nous considérons comme un pays à part entière. En tant que membre récent de l'EFPIA, IML est à présent en première ligne pour représenter les 650.000 habitants du Grand-Duché et contribuer à ce que l'Europe soit le leader mondial

de l'innovation médicale apportée aux patients. Cette possibilité est le fruit d'un énorme travail fourni depuis la création d'IML, il y a 10 ans, qui a permis son inclusion pour la première fois cette année dans l'indicateur W.A.I.T. qui mesure le temps d'attente à l'accès pour un patient dans un pays donné (*Waiting to Access Innovative Therapies*).

Le Luxembourg se situe dans le premier tiers des pays rendant disponibles aux patients le plus grand nombre de nouveaux traitements, avec une accélération en 2020 où le Grand-Duché occupe la cinquième place en Europe, ex-aequo avec l'Italie. Cet excellent résultat reflète très bien l'ouverture à l'innovation du pays et les défis que les Luxembourgeois sont prêts à relever dans la mise en œuvre de la stratégie pharmaceutique pour l'Europe.

Le positionnement de Merck s'inscrit exactement dans la volonté de Sonia Franck, secrétaire générale de IML, de faire du Luxembourg un accélérateur d'innovations dans les sciences et la santé. Il est tout à fait notable que nos médicaments au Luxembourg suivent cette tendance dynamique d'innovation.

**Comment voyez-vous l'avenir des soins de santé, comme entreprise pharmaceutique?**

**Benoît Elichabe:** L'usage de la technologie dans le secteur de la santé va permettre d'évoluer vers un nouveau modèle offrant une approche plus intelligente et plus complète des services de santé, pour le bénéfice des patients. Cette évolution a déjà commencé dans différentes dimensions, et Merck y participe activement en étant une des principales entreprises



pharmaceutiques qui développe des solutions tout au long du «cycle de la vie» en proposant des innovations pour aider à créer, améliorer et prolonger la vie, au service des patients.

Notre offre digitale en endocrinologie et en fertilité est par exemple d'ores et déjà très développée. Notre Groupe utilise aussi de plus en plus le machine learning. Nous pensons que sa puissance représente le futur de l'innovation technologique et que les solutions qu'elle rendra possibles auront un impact sociétal et économique très fort et changeront assurément certains paradigmes.

La curiosité et la science nous animent au quotidien, nous souhaitons être des partenaires de cette évolution du secteur de la santé. Notre ambition est d'être une entreprise innovante pour les médicaments de spécialité à forte valeur ajoutée pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits dans des aires thérapeutiques pour lesquelles les patients et les professionnels de santé comptent sur nous. Nous suivons pour cela une approche de leadership ciblée, avec des pôles de recherche et développement centrés sur nos expertises thérapeutiques.

### **Quels sont les grands axes de recherches de Merck en 2022?**

**Benoît Elichabe:** Nous sommes parmi les leaders mondiaux dans le domaine de la Fertilité, avec un large porte-

feuille de produits répondant à différents cycles de la reproduction. Nous proposons, entre autres, des versions recombinantes des trois hormones nécessaires au traitement des troubles de la fertilité, permettant aux médecins de mieux répondre aux besoins de chaque patiente. A ce jour, plus de 5 millions de bébés sont nés au niveau mondial grâce à nos produits.<sup>1</sup>

Nous aspirons à découvrir et à développer diverses options de traitement et de nouvelles approches relatives à la prise en charge du cancer. Notre objectif est de faire la différence pour les personnes vivant avec le cancer et ce grâce à notre expérience. Nous avons actuellement une dizaine de molécules en développement en oncologie et nous espérons lancer en 2023 au Luxembourg une innovation ciblée dans le traitement d'un type de cancer du poumon au pronostic sombre. Enfin, avec plus de 30 ans d'expertise dans le domaine du traitement de la Sclérose En Plaques (SEP), nous sommes déterminés à trouver des nouvelles solutions thérapeutiques afin d'augmenter la qualité de la vie des patients.

### **Pouvez-vous, pour nos lecteurs, nous dire quelques mots sur votre parcours personnel?**

**Benoît Elichabe:** Je travaille dans l'industrie pharmaceutique depuis une vingtaine d'années environ. J'ai

suivi une formation pluridisciplinaire avec des cursus en sciences, en gestion d'entreprise et en lettres. J'ai eu la chance d'exercer au sein de différentes entreprises, dans de multiples fonctions et domaines, et sur plusieurs continents. J'ai aussi eu la possibilité de travailler dans un autre secteur que celui de la pharmacie. A titre personnel, je suis très intéressé par les réflexions philosophiques que peuvent amener les sciences en général. Avec un parcours et des intérêts variés, je ne pouvais qu'être séduit par une entreprise de sciences et technologie comme Merck, qui a pour valeur fondamentale la curiosité. ■

*Dr E. Mertens,  
pour Semper Luxembourg*

*d'après un entretien  
avec Benoît Elichabe  
Managing Director –  
General Manager  
Healthcare business of Merck |  
Belgium & Luxembourg*

#### Référence:

1. Manzi et al., International Journal of Molecular Sciences – June, 2022

**150**  
n° Semper LUXEMBOURG

**SAVE The DATE**

SONIA FRANCK, SECRÉTAIRE GÉNÉRALE DE IML, ET SEMPER LUXEMBOURG VOUS INVITENT **LE 30 NOVEMBRE** À PARTIR DE 19H30... **SURVEILLEZ VOTRE BOÎTE AUX LETTRES!**

VOIR DETAILS EN PAGE 66 →

# BPCO: une réduction de la mortalité est-elle possible?

La récente étude ETHOS souligne l'importance de réduire les exacerbations de la BPCO, pour diminuer les hospitalisations de la BPCO, mais aussi pour réduire la mortalité<sup>1,2,3</sup>. Nous faisons le point avec le Dr Marc Schlessler sur les enseignements que l'on peut en tirer au Luxembourg et sur la place de la trithérapie.



## **Semper Luxembourg: Quelle est la part des patients BPCO qui sont diagnostiqués au stade précoce de la maladie?**

Dr Schlessler: Il y a quinze ans déjà, l'étude UPLIFT montrait que l'altération de la fonction respiratoire se développe dès les stades précoces de la maladie<sup>4</sup>. L'importance d'un dépistage précoce est donc connu depuis des années.

Si l'on extrapole les données disponibles à la population luxembourgeoise, on peut considérer qu'il doit y avoir au Grand-Duché de Luxembourg entre 30.000 et 50.000 patients atteints de BPCO, dont la moitié seulement seraient diagnostiqués, soit 15.000 à 25.000 patients<sup>5</sup>.

Effectivement, donc, beaucoup de patients ne bénéficient pas d'un diagnostic à un moment crucial de l'évolution de la maladie, alors qu'on

pourrait leur apporter une réponse susceptible de modifier le pronostic.

## **Au-delà du diagnostic de la BPCO, se pose aussi la question du diagnostic des exacerbations de la maladie...**

Dr Schlessler: En effet, d'autant que la définition d'une exacerbation de la BPCO n'est pas bien établie et que le mécanisme même des exacerbations ne fait pas l'unanimité, d'une part, et que ces dernières sont mal rapportées par les patients, d'autre part<sup>6</sup>.

En réalité, en pratique clinique on ne dispose donc pas de données exactes sur le nombre des exacerbations<sup>7</sup>.

Ceci explique aussi qu'un grand nombre d'exacerbations restent imperçues, et ce plus encore dans les stades précoces de la maladie.

Pourtant, même si la symptomatologie des exacerbations est parfois fruste,

bien tolérée, l'impact sur la fonction respiratoire n'est pas négligeable.

## **En d'autres termes, on manque les exacerbations à la fois parce que les patients ne les rapportent pas et parce qu'il n'existe pas de bons critères de diagnostic. Et pourtant, ces dernières années ont vu des avancées et quelques études intéressantes.**

Dr Schlessler: Au cours des dernières années on a fait de belles avancées en ce qui concerne le contrôle des symptômes de la maladie, mais les données relatives à l'efficacité des traitements sur la morbidité et surtout la mortalité de la BPCO étaient insuffisantes.

Si l'on parcourt les études majeures des dernières années, UPLIFT a été la première étude à montrer un gain de mortalité (8% environ versus placebo) avec un LAMA<sup>8</sup>. Vinrent ensuite les études TORCH et SUMMIT<sup>9,10</sup>,

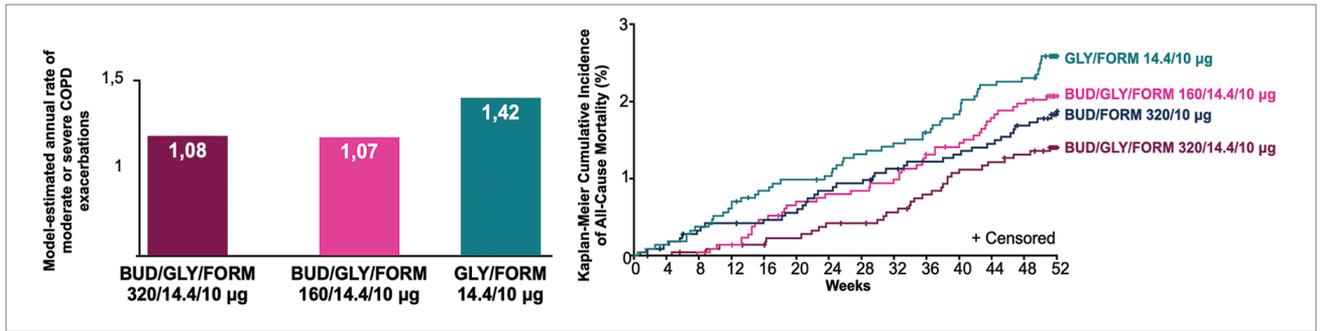


Figure 1. A) Taux des exacerbations modérées ou sévères annuel. B) Kaplan-Meier plot for time to all-cause death (final retrieved dataset; intent-to-treat population). BFF = budesonide/formoterol fumarate; BGF= budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate; GFF = glycopyrrolate/formoterol fumarate.

qui n'ont pas permis de montrer un bénéfice en termes de mortalité, et IMPACT, qui a également montré un effet sur la mortalité entraînant cependant une mise en question par certains auteurs par la suite<sup>11, 12</sup>.

**ETHOS, en revanche, semble vraiment apporter la preuve de la possibilité de réduire la mortalité de la BPCO.**

**Que pensez-vous de cette étude?**

Dr Schlessler: Je suis perplexe et heureux de ces résultats, et je veux y croire. ETHOS nous apporte en effet des arguments plus forts que les études précédentes. Pour comprendre pourquoi ETHOS a livré ces résultats

positifs, il est donc important de comprendre pourquoi les autres études ne nous ont pas apporté ces arguments.

Qu'observe-t-on, en réalité? Premièrement, l'étude montre un effet clair sur les exacerbations, lesquelles sont associées au plus grand risque de mortalité dans la BPCO<sup>1, 2</sup>.

Mais il y a davantage: lorsque l'on compare les deux doses de corticostéroïdes utilisées dans ETHOS, on constate que la faible dose a réduit les exacerbations de la même façon que la forte dose, mais avec toutefois un impact sur la mortalité inférieur à celui de la forte dose.

Cette réduction de la mortalité semble donc faire intervenir une réduction du nombre d'exacerbations, mais aussi un mécanisme différent qui expliquerait l'effet de la réduction de la dose de corticoïdes.

**Quelle interprétation donner?**

Dr Schlessler: Sur la base du mécanisme sous-jacent aux exacerbations, il est peut-être possible d'expliquer pourquoi, dans les études SUMMIT et TORCH<sup>9, 10</sup>, les effets sur la mortalité étaient douteux ou faibles, en relation avec le fait que les populations recrutées n'étaient pas nécessairement des exacerbateurs.

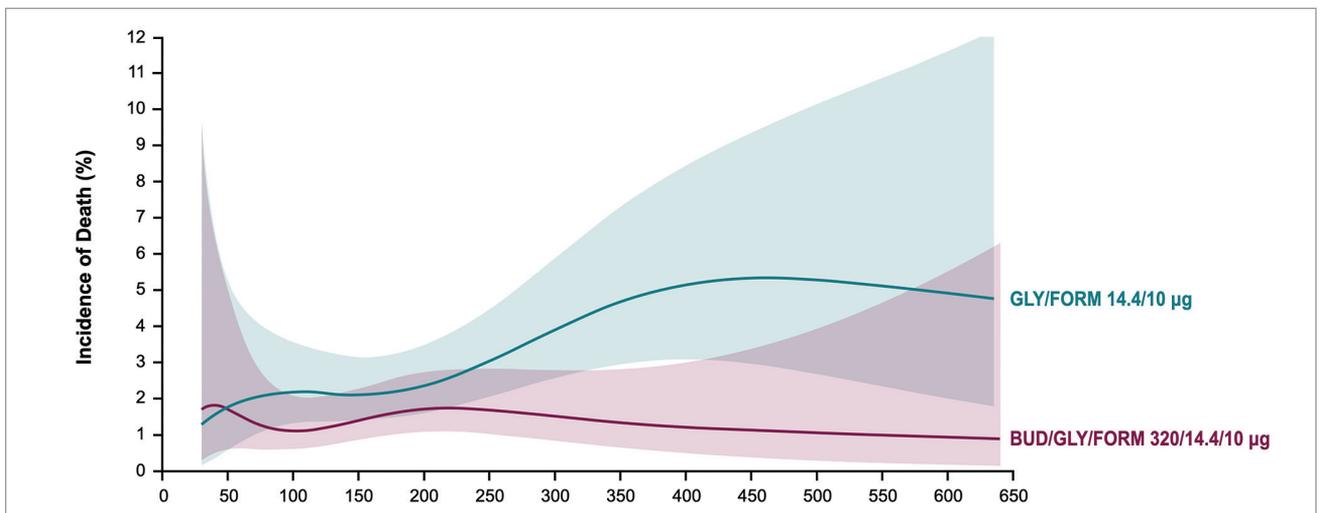


Figure 2. Incidence of death by baseline blood eosinophil count for 320/18/9.6 mg BGF versus GFF (final retrieved dataset; intent-to-treat population). Data are from a generalized additive model. Banded areas indicate 95% CIs that reflect the skewed distribution of eosinophil counts, (i.e., 17.3% of patients had counts, 100 cells/mm3, 67.9% had 100–300 cells/mm3, and 14.7% had >300 cells/mm3). BGF = budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate; CI=confidence interval; GFF= glycopyrrolate/formoterol fumarate.

## A retenir de l'étude ETHOS

- L'analyse complète du critère d'évaluation ETHOS de la mortalité toutes causes confondues confirme la réduction de la mortalité du groupe BUD 320/GLY/FORM par rapport au LAMA/LABA.
- Des analyses supplémentaires montrent que les résultats en matière de mortalité ne semblent pas être en relation avec le retrait précoce des corticoïdes (withdrawal effect).
- Le bénéfice du BUD 320/GLY/FORM sur le plan de la mortalité s'observe dans plusieurs sous-groupes de patients et analyses du taux d'éosinophiles.
- Le bénéfice du BUD 320/GLY/FORM sur le plan de la mortalité par rapport aux LAMA/LABA va au-delà de la seule réduction des exacerbations.

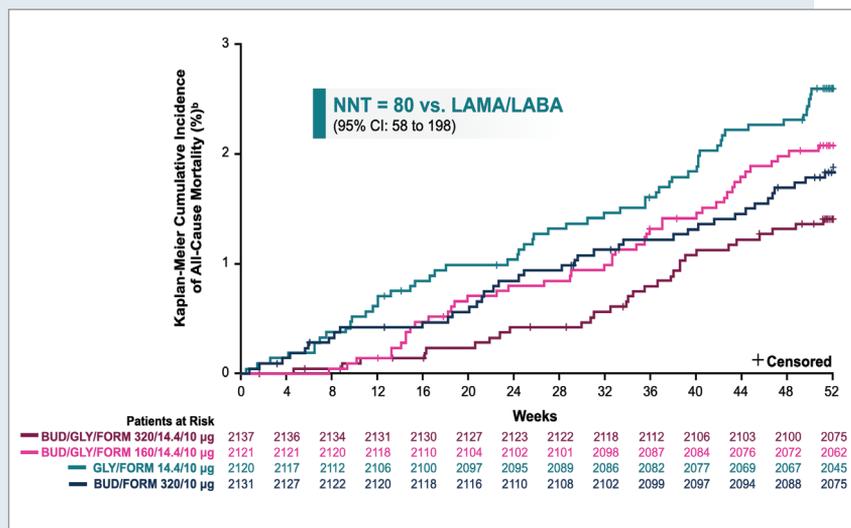


Figure 3. Kaplan-Meier plot for time to all-cause death (final retrieved dataset; intent-to-treat population). BFF = budesonide/formoterol fumarate; BGF= budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate; GFF = glycopyrrolate/formoterol fumarate.

Dans ETHOS, en revanche, les résultats semblent montrer que l'on réduit la mortalité dans le groupe des patients BPCO sévères à moyennement sévères qui présentent des exacerbations, et ce d'autant plus si ces patients présentent une éosinophilie augmentée<sup>1,2</sup>.

**Cela signifie-t-il que c'est sur cette base - exacerbations et éosinophilie - que l'on devrait cibler les patients, en pratique clinique? Que doit en retenir le médecin généraliste?**

Les médecins généralistes doivent traiter les patients qui font des exacerbations, avec pour objectif d'éviter les exacerbations, car on sait que les exacerbations altèrent la fonction pulmonaire et sont associées à une élévation de la mortalité<sup>13,14</sup>.

Le ciblage de ces patients est en réalité aisé, car les principaux facteurs de risque d'exacerbations sont les antécédents d'exacerbations<sup>15</sup>. Et si en plus ces patients exacerbateurs présentent une éosinophilie accrue, il n'y

a plus à hésiter: il faut opter pour une triple thérapie<sup>16</sup>.

**L'objectif d'un gain de mortalité de près de 50% n'est-il pas «trop beau pour être vrai»?**

La seule chose que nous pouvons dire c'est que ce sont des résultats extrêmement intéressants, et interpellants. Ils nous amènent à conclure que ces patients doivent bénéficier d'un traitement par triple thérapie aussi précoce que possible, dès qu'ils entrent dans les critères de l'étude<sup>1,2</sup>.

Car si on considère un tel gain de mortalité, cela devient presque une faute de ne pas offrir un traitement optimal au patient. ■

Dr Eric Mertens  
pour Semper Luxembourg

Cette interview a été réalisée avec la contribution d'AstraZeneca. Le contenu de l'interview est basé sur le point de vue personnel du médecin interviewé.

### Références

1. Rabe et al. NEJM 2020 ;383 :35-48.
2. Martinez FJ et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):553-564
3. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Rate of severe COPD exacerbations with budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate metered dose inhaler (BGF MDI) versus dual therapies: a post-hoc subgroup analysis of the ETHOS trial [abstract]. Gepresenteerd op: British Thoracic Society Winter Meeting Online; February 17-19, 2021.Thorax. 2021;76(1):A16. Abs S22. doi.org/10.1136/thorax-2020-BTSabstracts.28.
4. Halpin DMG et al. Respir Med. 2017 Jul;128:85-91. doi: 10.1016/j.rmed.2017.04.013. Epub 2017 Apr 24.
5. [https://domusmedica.be/sites/default/files/brochure\\_copd\\_0.pdf](https://domusmedica.be/sites/default/files/brochure_copd_0.pdf).
6. Kim V et al. ERJ 2018;52:1801261
7. Leidy NK et al. Ann Am Thorac Soc 2014;11:316-325
8. Tashkin et al. NEJM 2008;359:1543-1554
9. Calverley et al. NEJM 2007;356:775-789
10. Vestbo et al. Lancet 2016;387:1817-1826
11. Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:1508-1516
12. Suissa S et al. Lancet Respir Med 2021 ; 9(7): 684-685
13. Dransfield MT et al. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:324-330
14. Rothnie KJ et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:464-471
15. Hurst JR et al. NEJM 2020 ;363 :1128-1138
16. RCP Trixeo Aerosphere.



# TRIXEO AEROSPHERE®

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

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

## DÉCOUVREZ LA TRIPLE PUISSANCE DE TRIXEO AEROSPHERE®

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

Disponible  
en grand  
conditionnement  
3 aérosols



**INFORMATIONS ESSENTIELLES. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** Trixeo Aérosphère 5 microgrammes/ 7,2 microgrammes/160 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque dose délivrée (mesurée à la sortie de l'embout buccal) contient 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et 170 microgrammes de budésonide. Cela correspond à une dose mesurée de 5,3 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et 170 microgrammes de budésonide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Suspension pour inhalation en flacon pressurisé. Suspension de couleur blanche. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** Trixeo Aérosphère est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats obtenus sur le contrôle des symptômes et la prévention des exacerbations). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Posologie. La dose maximale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir). En cas d'oubli d'une prise, la dose doit être administrée le plus rapidement possible et la dose suivante doit être administrée à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. **Populations particulières, Patients âgés.** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale.** Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale nécessitant une dialyse, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance hépatique.** Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique.** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO. **Mode d'administration, Voie inhalée, Instructions d'utilisation :** Pour une administration satisfaisante du médicament, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. **Remarque :** il est important de recommander au patient : • de ne pas utiliser l'inhalateur si le sachet de l'agent dessiccant, présent à l'intérieur de l'emballage, est endommagé. Pour de meilleurs résultats, l'inhalateur doit être maintenu à température ambiante avant son utilisation ; • d'amorcer l'inhalateur en agitant et l'actionnant quatre fois dans l'air ambiant avant la première utilisation ou deux fois lorsque l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant plus de sept jours, après un lavage hebdomadaire ou lorsqu'il est tombé ; • de se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avaler après l'inhalation afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. Lorsque le dispositif Trixeo Aérosphère est déclenché, un volume de la suspension est expulsé de la cartouche pressurisée. Lorsque le patient inhale par l'embout buccal, et déclenche en même temps l'inhalateur, les substances actives contenues dans l'aérosol suivent l'air inspiré jusque dans les voies aériennes. Les patients qui présentent des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec l'inspiration peuvent utiliser Trixeo Aérosphère avec une chambre d'inhalation afin d'assurer une administration correcte du produit. Trixeo Aérosphère peut être utilisé avec des chambres d'inhalation telles qu'Aerochamber Plus Flow-Vu (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables. Résumé du profil de sécurité.** Le profil de sécurité est caractérisé par les effets de classe des corticoïdes, des anticholinergiques et des β<sub>2</sub>-mimétiques de chacun des composants de cette association. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant ce médicament étaient des pneumonies (4,6 %), des céphalées (2,7 %) et des infections des voies urinaires (2,7 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables.** Le tableau récapitulatif des effets indésirables est basé sur l'expérience acquise avec ce médicament dans le cadre des essais cliniques ainsi que sur les données concernant chacun des composants. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Effets indésirables par fréquence et classe de systèmes d'organes.** [Classe de systèmes d'organes / Symptôme (préférentiel) : Fréquence] : Infections et infestations : Candidose orale, Pneumonie : Fréquent. **Affections du système immunitaire :** Hypersensibilité : Peu fréquent ; Angioedème : Fréquence indéterminée. **Affections endocriniennes :** Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes, par exemple freinage de fonction surrénalienne : Très rare. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Hyperglycémie : Fréquent. **Affections psychiatriques :** Anxiété, Insomnie : Fréquent ; Dépression, Agitation, Impatience, Nervosité : Peu fréquent ; Trouble du comportement : Très rare. **Affections du système nerveux :** Céphalées : Fréquent. Étourdissements, Tremblements : Peu fréquent. **Affections oculaires :** Vision trouble (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP), Cataracte, Glaucome : Fréquence indéterminée. **Affections cardiaques :** Palpitations : Fréquent ; Angor, Tachycardie, Arythmies cardiaques (fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) : Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Dysphonie, Toux : Fréquent ; Irritation de la gorge, Bronchospasme : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales :** Nausées : Fréquent ; Bouche sèche : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Eczhymoses : Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Contractures musculaires : Fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires :** Infection des voies urinaires : Fréquent ; Rétention urinaire : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Douleur thoracique : Peu fréquent. **Description de certains effets indésirables. Pneumonie.** L'étude KRONOS était une étude de 24 semaines conduite chez un total de 1 896 patients présentant une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 50 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 14 %), parmi lesquels 26 % avaient présenté une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude. L'incidence des événements de pneumonie confirmés rapportés sur une période allant jusqu'à 24 semaines était de 1,9 % (12 patients) avec Trixeo Aérosphère (n = 639), 1,6 % (10 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgrammes (n = 625), 1,9 % (6 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté budésonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgrammes (n = 314) et 1,3 % (4 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/budésonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgrammes en ouvert (n = 318). Dans l'étude KRONOS, il n'y a eu aucun décès lié à une pneumonie avec Trixeo Aérosphère. L'étude ETHOS était une étude de 52 semaines conduite chez un total de 8 529 patients (effectif de la population étudiée en termes de tolérance) présentant une BPCO modérée à très sévère et un antécédent d'exacerbations modérées ou sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 43 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 10 %). L'incidence de pneumonie confirmée était de 4,2 % (90 patients) avec Trixeo Aérosphère (n = 2144), 3,5 % (75 patients) avec fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgrammes (n = 2124), 2,3 % (48 patients) avec FOR/GLY MDI 5/7,2 microgrammes (n = 2125) et 4,5 % (96 patients) avec FOR/BUD MDI 5/160 microgrammes (n = 2136). Dans l'étude ETHOS, il y a eu cinq décès liés à une pneumonie au cours de la phase de traitement de l'étude (deux avec FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, trois avec FOR/GLY MDI et aucun avec Trixeo Aérosphère). **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.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be), e-mail : [adr@afmps.be](mailto: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](mailto: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](mailto: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/1/20/1498/002 120 doses, EU/1/20/1498/003 360 doses (3 inhalateurs de 120 doses). **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 10/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. \* cns.public.lu.

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

# Dans Ethos, le temps jusqu'au décès (toutes causes confondues) était un critère secondaire (TRIXEO [n=2137] vs LAMA/LABA [glycopyrronium/fumarate de formotérol] [n=2120]), le pourcentage de décès de patients dans chaque bras était de 1,40 % vs 2,64 % ; HR = 0,51 ; 95 % KI 0,33-0,80 ; La valeur p est considérée comme non ajustée (p = 0.0035). Le critère principal d'évaluation concernant le taux d'exacerbations de BPCO modérées ou sévères pendant le traitement par Trixeo Aérosphère® par rapport à FOR/GLY MDI et FOR/BUD MDI a été satisfait (TRIXEO vs LAMA/LABA pMDI : AR 1.08 vs 1.42 [RR 0.76 ; p<0.001] ; versus ICS/LABA pMDI : AR 1.08 versus 1.24 [RR 0.87 ; p=0.0033]). **RÉFÉRENCES :** 1. Ferguson GT et al. Lancet Respir Med. 2018;6:747-758; 2. Rabe KF et al. NEJM 2020;383:35-48; 3. Martinez FJ et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):553-564; 4. RCP Trixeo Aérosphère®

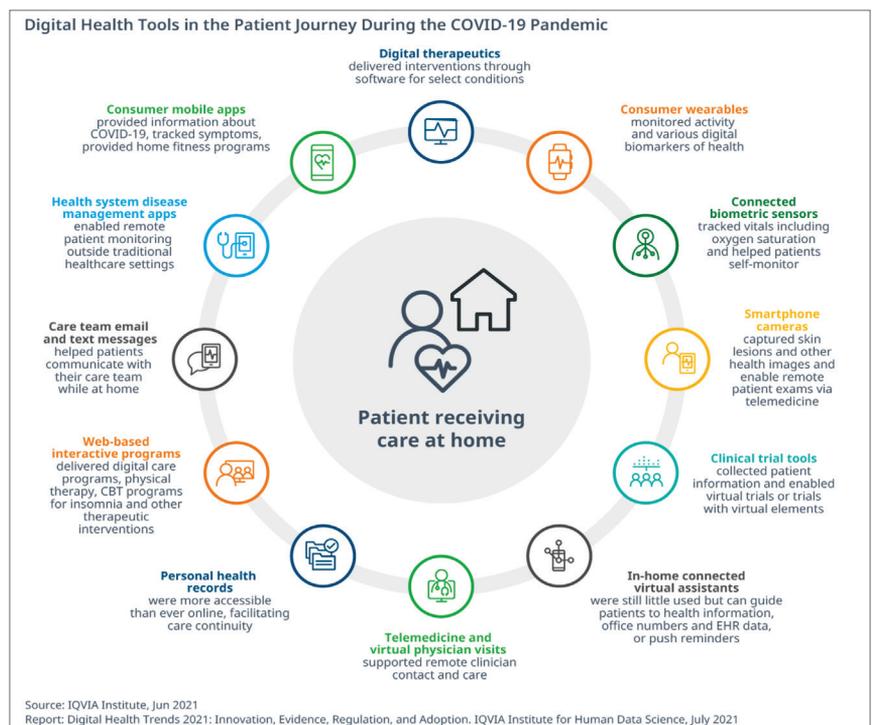
# Impact réglementaire de l'essor des Applications Digitales de Santé

*Avec l'essor des smartphones, une explosion d'applications de santé mobiles destinées directement aux consommateurs vient bousculer les agences de réglementation des produits de santé.*

En effet, certaines sont des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, car elles ont une finalité médicale.

La qualification d'une application digitale de santé demande une évaluation au cas par cas de la destination et des spécificités de chacune pour caractériser la finalité médicale du produit.

Alors que l'intérêt pour les applications de santé a explosé suite à la pandémie de COVID-19 (voir illustration) et qu'il continue de croître, les organismes de réglementation nationaux doivent adapter leurs stratégies pour protéger les consommateurs contre les applications qui extraient et vendent des données de santé, recommandent des pratiques dangereuses ou ne fonctionnent tout simplement pas comme annoncé.



## La place des applications digitales dans la santé

(Source: IQVIA Institute, Juin 2021)

- Plusieurs types d'outils de santé numérique ont contribué à atténuer l'impact de la pandémie de COVID-19 et font désormais partie intégrante du paysage de la santé numérique.
- Les applications grand public restent l'outil numérique le plus largement disponible et utilisé avec plus de 90.000 nouvelles applications de santé numérique ajoutées en 2020, soit une moyenne de plus de 250 applications par jour, soit plus de 350.000 applications actuellement disponibles.
- Les applications sont de plus en plus axées sur la gestion des conditions de santé plutôt que sur la gestion du bien-être, les premières représentant désormais 47% de toutes les applications en 2020, contre 28% en 2015, et les applications liées à la santé mentale, au diabète et aux maladies cardiovasculaires représentant près de la moitié des applications spécifiques à une maladie.
- La distribution des téléchargements et l'utilisation des applications est fortement asymétrique, 83% des applications étant installées moins de 5.000 fois et représentant collectivement moins de 1% du total des téléchargements, tandis qu'une cohorte de 110 applications ont chacune été téléchargées plus de 10 millions de fois et au total représentent près de 50% du total des téléchargements.
- La pandémie de COVID-19 a eu des impacts significatifs sur les applications que les individus ont téléchargées et utilisées en 2020, y compris les applications de télémedecine, où les téléchargements ont été multipliés par 38, ainsi que les applications d'exercice qui ont aidé les patients à rester en bonne santé, les applications de santé mentale pour gérer la dépression, l'anxiété ou les pensées suicidaires ou encore les applications pour la tension artérielle.

### Quels critères pour un label de qualité?

Bien qu'il existe une offre abondante d'applications de santé dans le commerce, le nombre d'options peut représenter un problème. Des études suggèrent que s'ils sont confrontés à trop de choix, les gens ont du mal à en faire un.

Un défi majeur pour les systèmes de soins de santé est de faciliter l'identification d'applications sûres et efficaces pour les praticiens de la santé et les patients afin de générer le plus d'avantages pour la santé et d'orienter les décisions de remboursement,

le cas échéant. Il s'avère dès lors nécessaire de déterminer quelle entité est la plus à même de fournir un label de qualité sur les applications qui remplissent les critères médicaux et de confidentialité de base, c'est-à-dire de fournir un étiquetage des applications qui indiquent celles qui ont atteint les normes ou une approbation d'un certain type.

L'Institut européen de normalisation a annoncé qu'il recommandait à tous les pays d'élaborer un tel cadre. Puisqu'il existe également une tendance générale à l'autonomisation des patients, une certaine réglementation est nécessaire, en particulier pour les appli-

cations qui impliquent le diagnostic, le traitement et/ou la gestion de maladies chroniques ou à haut risque.

Alors que les organismes médicaux et réglementaires reconnaissent la valeur croissante de ces traitements, ils créent de nouvelles politiques pour encourager l'innovation et les rendre accessibles à leurs populations.

Le remboursement est une dernière frontière, où les payeurs sont mis au défi et, dans certains pays, mettent en place des politiques pour garantir des voies de remboursement.

### Approches nationales de la politique des applications de santé

Presque tous les gouvernements tentent de définir des cadres politiques et réglementaires efficaces et qui ont pour but ultime d'améliorer la santé dans ce contexte.

«Le Luxembourg suit de très près ces développements et est déjà considéré au niveau européen comme un «suiveur rapide» en la matière, suite notamment à différentes participations actives à des comités et groupes de travail européens.»

Pays	Acteurs développant le cadre national	Utilisation prévue du cadre	Principaux règlements qui sous-tendent le cadre
 Allemagne	Ministère fédéral de la santé (BMG) en collaboration avec l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux (BfArM). Conseil par le Health Innovation Hub (un groupe de réflexion indépendant du BMG, qui a conseillé le ministère sur des sujets numériques en particulier de 2019 à 2021).	Exécution centralisée de la procédure par le BfArM.	Loi allemande (loi sur la santé numérique (DVG) et ordonnance sur les applications de santé numérique (DiGAV)), réglementations de l'UE.
 Belgique	Initiative du gouvernement fédéral belge. Trois autorités nationales impliquées dans la définition des critères sont: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), La Plateforme eSanté, INAMI (Institut National d'Assurance Maladie et Invalidité).	Procédure centralisée pilotée par 2 fédérations professionnelles, à savoir beMedTech (technologies médicales) et Agoria (représentant les entreprises du secteur technologique).	Règlement européen sur les dispositifs médicaux, loi belge sur la confidentialité des données.
 France	Haute Autorité de Santé (HAS), ANSM, Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMT), Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), Ministère de la Santé.	Procédure centralisée via la CNEDIMT.	Règlement européen 2017/745 relatif aux DM et Règlement européen 2017/746 relatif aux DMDIV.

Le tableau ci-dessus (repris partiellement de Essén et al. npj *Digital Medicine* (2022) 5:31) décrit l'état d'avancement du développement du cadre dans certains des pays les plus avancés en la matière et voisins du Luxembourg.

### Participation du Luxembourg aux travaux d'harmonisation européenne de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux numériques

Le Luxembourg suit de très près ces développements et est déjà considéré au niveau européen comme un «sui-

veur rapide» en la matière, suite notamment à différentes participations actives à des comités et groupes de travail européens.

Depuis l'année dernière, un groupe de travail national regroupant des représentants du Ministère de l'Economie, de la Sécurité Sociale (la CNS), de la Direction de la santé (la Division de la Pharmacie et des Médicaments) et des représentants du secteur académique (Université du Luxembourg et *Luxembourg Institute of Health*) développe les bases d'un cadre de support scientifique et réglementaire à travers la mise en place d'études de

cas («use cases») et permettant l'élaboration d'un cadre flexible, pragmatique et adaptatif qui pourrait faire du Luxembourg un acteur clé au sein de l'UE.

Par ailleurs, afin d'harmoniser les procédures innovantes d'évaluation des technologies de la santé à travers l'Europe, un groupe de travail européen a été créé par la France, l'Allemagne, coordonné par EIT Health et coprésidé par EUnetHTA, dans le but global de permettre une approche commune pour l'accès européen au remboursement des dispositifs médicaux numériques.

Cadre national pour l'approbation de l'accès au marché	Cadre d'approbation des remboursements	Interface de l'utilisateur final avec la pratique clinique/les patients
<p>Oui, mis en œuvre dans le Processus Fast-Track géré par le BfArM (<a href="https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/MedicalDevices/DiGA_Guide.pdf">https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/MedicalDevices/DiGA_Guide.pdf</a> (2021)); Les applications sont approuvées (provisoirement ou définitivement/de façon permanente) pour la prescription par les cliniciens et l'utilisation par les patients.</p>	<p>Oui, mise en œuvre dans le cadre du processus Fast-Track. L'approbation par le BfArM pour l'inscription dans le répertoire DiGA implique l'approbation du remboursement de toutes les applications qui sont prescrites aux patients dans le système d'assurance maladie obligatoire. Les prix de catalogue des fabricants sont payés pour la première année de commercialisation, après quoi les montants de remboursement sont régis par des négociations de prix entre les fabricants et l'Organisation nationale faitière des assureurs-maladie légaux. (Cette approche reflète le remboursement des médicaments dans le système allemand.)</p>	<p>Les applications disponibles sur ordonnance (et donc remboursées par le système légal d'assurance maladie) sont répertoriées dans le répertoire DiGA (BfArM <a href="https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/MedicalDevices/DiGA_Guide.pdf">https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/MedicalDevices/DiGA_Guide.pdf</a> (2021)). Les utilisateurs peuvent télécharger ces applications à partir de sources traditionnelles telles que App Store et Google Play, mais nécessitent un code d'activation pour pouvoir les utiliser.</p>
<p>Oui, le portail mHealth Belgium en tant que label de qualité répertoriant toutes les applications qui remplissent les critères, à différents niveaux (M1-M2-M3).</p>	<p>Oui, le cadre mHealth Belgium est une voie unique pour soumettre un dossier de financement/remboursement et toutes les applications financées/remboursées au niveau national y seront répertoriées au niveau 3.</p>	<p>Actuellement non applicable. Le portail mHealth Belgium ne répertorie que toutes les applications, mais la prescription ou l'activation ne se fait pas via le portail.</p>
<p>Oui. Les applications santé marquées CE sont d'abord soumises à la CNEDIMT et à la commission médico-technique et service médical rendu (SMR) de l'HAS lors de la phase d'avis, après quoi ils parviennent à la phase de décision.</p>	<p>Les applications doivent fournir des preuves cliniques évaluant le bénéfice médical et clinique réel, sur la base desquelles le SMR de la solution est classé comme important, modéré ou faible. Après négociation du tarif thérapeutique numérique avec la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), la solution classée comme importante bénéficie d'un remboursement de 65% suivi d'un remboursement de 30% pour un SMR moyen et de 15% pour une solution à faible SMR.</p>	<p>Évaluation des applications dans le champ de la santé mobile (mHealth) Référentiel professionnel sur le site de l'HAS (<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3274798/fr/evaluation-des-applications-dans-le-champ-de-la-sante-mobile-mhealth">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3274798/fr/evaluation-des-applications-dans-le-champ-de-la-sante-mobile-mhealth</a>).</p>

Le groupe de travail - composé d'experts universitaires, de décideurs politiques et de représentants des autorités nationales compétentes - s'est engagé à harmoniser la taxonomie des dispositifs médicaux numériques, les critères de preuve et les méthodologies de (ré)évaluation afin de soutenir l'accès des patients à ces dispositifs à l'échelle européenne grâce notamment au remboursement.

Les applications digitales de santé vont devenir un acteur incontournable dans le domaine de la santé au XXI<sup>e</sup> siècle. Ils pourraient signifier un revirement dans la façon dont nous abordons le combat contre les maladies chroniques et les résultats que nous obtenons.

Mais compte tenu du rythme massif et croissant des changements techno-

logiques et de la nature de ces produits, les agences gouvernementales devront rattraper leur retard pour définir les voies réglementaires les plus appropriées.

En attendant, les développeurs doivent prendre l'initiative de s'assurer que leurs produits sont éthiques, sûrs et qu'ils fonctionnent bien.

En s'autorégulant, en mettant le patient au centre et en impliquant les professionnels de la santé dans la conception et la supervision de l'utilisation, les développeurs pourront assurer des niveaux de sécurité plus

«Un défi majeur pour les systèmes de soins de santé est de faciliter l'identification d'applications sûres et efficaces pour les praticiens de la santé et les patients.»



élevés et de meilleurs résultats pour les patients, des niveaux de confiance plus élevés de la part des professionnels de la santé.

## Conférence européenne sur la médecine numérique au Luxembourg

La conférence européenne sur la médecine numérique Luxembourg 2022, organisée par l'Université du Luxembourg, se tiendra les 26 et 27 octobre 2022.

Avec pour thème scientifique, la médecine factuelle dans les thérapies numériques, il s'agit d'un événement clé pour échanger et collaborer avec des experts européens et internationaux soulignant l'apport inestimable des applications de santé numérique pour améliorer les soins personnalisés aux patients.

La conférence abordera les récentes percées de la recherche dans les do-

maines interdisciplinaires de la médecine numérique, réunissant des leaders du monde universitaire, de l'industrie, de la médecine, des organisations de patients et des décideurs politiques.

L'événement comprendra des conférences d'experts, dont le professeur Anat Mirelman (Tel Aviv Sourasky Medical Center, IL), le professeur Björn Eskofier (Université d'Erlangen, DE), Christian Oberlé (Caisse Nationale de Santé, LU), le Ministère des solidarités et de la santé (France) et EIT Health.

Une session sera consacrée au thème de l'harmonisation européenne de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux numériques et présentera une proposition de cadre pour opérationnaliser un cadre réglementaire et d'évaluation harmonisé à travers l'Europe avec un accent particulier sur (A) la clarté conceptuelle autour des dispositifs médicaux digitaux (DMD),

(B) les critères de preuve pour l'évaluation de la technologie (HTA) et (C) le cadre d'évaluation de l'intégration au système de santé et de l'acceptation sociale.

A l'issue de cette session, le Dr Anna Chioti participera à une table ronde consacrée au thème «Luxembourg: Un modèle pour la mise en œuvre européenne des dispositifs médicaux numériques», où elle abordera le rôle de l'autorité de réglementation dans l'accompagnement de l'innovation et de la facilitation de l'accès aux patients de solutions sûres, efficaces et fiables.

Pour plus d'informations sur cette conférence, ou pour les inscriptions à cette conférence, consultez le site dédié: [digitalmedicineconference.uni.lu](https://digitalmedicineconference.uni.lu) ■

**n° 150**  
Semper  
LUXEMBOURG

**SAVE The DATE**

LE DR ANNA CHIOTI  
ET SEMPER LUXEMBOURG  
VOUS INVITENT  
**LE 30 NOVEMBRE**  
À PARTIR DE 19H30...  
**SURVEILLEZ VOTRE BOÎTE  
AUX LETTRES!**

VOIR DETAILS EN PAGE 66 →

«Les applications digitales de santé vont devenir un acteur incontournable dans le domaine de la santé au XXI<sup>e</sup> siècle.»

# Dermatite atopique, asthme et rhino-sinusite chronique avec polypose nasale : des pathologies différentes ayant pourtant une origine commune



Une interview du **Docteur Farah Hannachi**,  
médecin spécialiste en Allergologie et Immunologie  
clinique au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL)

## QU'EST-CE QUE L'INFLAMMATION DE TYPE 2 ?

« L'inflammation de type 2 est généralement induite **lors d'infections parasitaires ou lors d'agressions par des agents environnementaux extérieurs** » précise le Dr Hannachi. « *Cependant, dans certaines situations, cette réaction immunitaire de type 2 est dérégulée et excessive, et peut provoquer des maladies inflammatoires touchant différents organes, comme les organes respiratoires (e.g. rhino-sinusite chronique avec polypose nasale et l'asthme), le système cutané (e.g. dermatite atopique, prurigo nodulaire) ainsi que le système digestif (e.g. œsophagite à éosinophiles)* ».

« Cette inflammation résulte de l'intrication de différents facteurs génétiques et environnementaux qui conduisent à une **dérégulation de la barrière épithéliale**. Ainsi, lorsque la barrière épithéliale est agressée par des agents irritants, des virus ou des allergènes, celle-ci va induire une **cascade inflammatoire complexe** faisant intervenir différentes cellules effectrices du système immunitaire telles que les lymphocytes de type 2 (Th2), les cellules innées lymphocytaires (ILC2), les mastocytes, les basophiles et les cellules éosinophiles. Toutes ces cellules produisent alors des interleukines, notamment IL-4, IL-13 et IL-5, favorisant la réaction immunitaire de type 2, entraînant une réponse immunitaire systémique touchant plusieurs organes et pouvant être responsable de pathologies telles que la dermatite atopique, l'asthme et la rhino-sinusite chronique avec polypose nasale. »

## CAS PRATIQUE :

Le Dr Farah Hannachi vous en explique davantage sur la pathophysiologie des maladies inflammatoires respiratoires de type 2 que sont l'asthme et la rhino-sinusite chronique avec polypose nasale. Regardez les explications du Dr Farah Hannachi en scannant le QR code ci-dessous :

Regardez les explications  
du Dr Farah Hannachi



## QUEL EST VOTRE « TAKE-HOME MESSAGE » ?

« En inhibant la signalisation des interleukines IL-4 et IL-13 nous pouvons donc diminuer la réponse inflammatoire de type 2 et **traiter plusieurs pathologies en même temps**. Cela est notamment possible grâce au dupilumab, un anticorps monoclonal qui en se fixant sur les récepteurs de l'IL-4Ra permet de bloquer la signalisation des cytokines IL-4 et IL-13 et donc de traiter des pathologies telles que la dermatite atopique, l'asthme et la rhino-sinusite chronique avec polypose nasale. »

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Dupixent® 100 mg (200 mg) (300 mg), solution injectable en seringue préremplie.

Dupixent® 200 mg (300 mg), solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** :

Dupixent 100 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique contient 100 mg de dupilumab dans 0,67 mL de solution (150 mg/mL). Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique ou en stylo prérempli à usage unique contient 200 mg de dupilumab dans 1,14 mL de solution (175 mg/mL). Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie à usage unique ou en stylo prérempli à usage unique contient 300 mg de dupilumab dans 2 mL de solution (150 mg/mL). Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement 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.

**FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution injectable (injection). Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9.

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : **Dermatite atopique** : Adultes et adolescents. Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.

**Enfants âgés de 6 à 11 ans** : Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. **Asthme** : Adultes et adolescents : Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. **Enfants âgés de 6 à 11 ans** : Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. **Polypose naso-sinusienne (PNS)** : Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique 4.1). **Posologie** : **Dermatite atopique** : Adultes : Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. **Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)** : Patients ayant un poids corporel < 60 kg : une dose initiale de 400 mg (deux injections de 200 mg), suivie de 200 mg administrés toutes les deux semaines. Patients ayant un poids corporel de ≥ 60 kg : une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivi de 300 mg administrés toutes les deux semaines. **Enfants âgés de 6 à 11 ans** : Patients ayant un poids corporel de 15 kg à < 60 kg : une dose initiale de 300 mg (une injection de 300 mg) au jour 1, puis 300 mg au jour 15, suivie de 300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)\*, à partir de 4 semaines après la dose du jour 15. Patients ayant un poids corporel de ≥ 60 kg : une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg toutes les 2 semaines (1x/2 semaines). \*La dose peut être augmentée à 200 mg 1x/2 semaines chez les patients ayant un poids corporel de 15 kg à moins de 60 kg en fonction de l'évaluation du médecin. Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales. L'interruption du traitement devra être envisagée chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès. **Asthme** : Adultes et adolescents : La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est : Pour l'asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou pour l'asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte : une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Pour les autres situations : une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. **Enfants âgés de 6 à 11 ans** : Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme est : enfants de 15 kg à moins de 30 kg : 100 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines) ; enfants de 30 kg à moins de 60 kg : 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines) ou 300 mg toutes les quatre semaines (1x/4 semaines) ; enfants de 60 kg ou plus : 200 mg toutes les deux semaines (1x/2 semaines). Le schéma posologique recommandé chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme associé à une dermatite atopique sévère, selon l'indication approuvée, est présenté ci-dessus. En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée (voir rubrique 5.1). Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement (voir rubrique 4.4). Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme chez le patient. **Polypose naso-sinusienne** : La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines. Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines. **Dose oubliée** : En cas d'oubli d'une dose, celle-ci devra être administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris. **Populations spéciales** : **Sujets âgés (≥ 65 ans)** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (voir rubrique 5.2). **Insuffisance hépatique** : Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). **Poids corporel** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique ou de PNS (voir rubrique 5.2). **Patients pédiatriques** : La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants ayant un poids corporel < 15 kg n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans présentant un asthme sévère. Aucune donnée n'est disponible. La polypose naso-sinusienne n'apparaît habituellement pas chez les enfants. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie sous-cutanée. Le dupilumab en stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique et d'asthme, le dupilumab en seringue préremplie est la présentation appropriée pour l'administration à cette population. Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras. Dupixent 200 mg : Pour la dose initiale de 400 mg, administrer successivement deux injections de 200 mg dans des sites d'injection différents. Dupixent 300 mg : Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de 300 mg dans des sites d'injection différents. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est sensible, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices. Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab devra être assurée avant l'utilisation, conformément aux instructions d'utilisation en fin de notice. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables les plus fréquents sont : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, conjonctivite allergique, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcéraire ont été rapportés (voir rubrique 4.4). **Effets indésirables** : Le dupilumab a été étudié dans 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une dermatite atopique, des patients asthmatiques, et des patients présentant une polypose naso-sinusienne. Les études pivots contrôlées incluaient 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients recevant le placebo pendant la phase contrôlée. Les effets indésirables observés pendant les études cliniques et/ou le suivi depuis la commercialisation sont classés par fréquence. Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) : conjonctivite\*, herpès buccal\*, hyperéosinophilie, conjonctivite allergique\*, arthralgie\*, réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur, et gonflement) ; Non fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) : angioedème\*, prurit oculaire\*\*, blépharite\*\*, kératite\*\*, rash cutané du visage\* ; Rare (≥ 1/10000 à < 1/10000) : maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique, sécheresse oculaire\*\*, kératite ulcéraire\*\*<sup>†</sup>. \*Les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique. <sup>†</sup>Dans les études conduites dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire, de la blépharite et de sécheresse oculaire était fréquente et la survenue de kératite ulcéraire était peu fréquente. <sup>‡</sup>Issu de déclarations depuis la commercialisation. **Description de certains effets indésirables** : **Hypersensibilité** : Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie

sérique ont été rapportés après l'administration du dupilumab (voir rubrique 4.4). **Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite** : Une conjonctivite et une kératite sont survenues plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite ou la kératite étaient guéries ou en cours de guérison pendant la période de traitement chez la plupart des patients. Dans l'étude à long terme OLE conduite dans la dermatite atopique (AD-1225) à 3 ans, les taux de survenue respectifs de conjonctivite et de kératite sont restés similaires à ceux observés dans le bras dupilumab des études contrôlées versus placebo conduites dans la dermatite atopique. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites et des kératites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polypose naso-sinusienne, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de la polypose naso-sinusienne (voir rubrique 4.4). **Eczéma herpeticum** : Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. Ces taux sont restés stables à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). **Hyperéosinophilie** : Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de prolongation en ouvert conduite dans l'asthme (TRAVERSE). Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5000 cellules/µl) a été rapportée chez < 2 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo (études SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 et SINUS-52) (voir rubrique 4.4). **Infections** : Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients recevant le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines conduite dans la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Le taux d'infections graves est resté stable à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans l'asthme. L'analyse des données de sécurité sur 24 semaines, a mis en évidence des infections graves rapportées chez 1,0% des patients traités par dupilumab et 1,1% des patients recevant le placebo. Dans l'étude QUEST de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3% des patients traités par dupilumab et chez 1,4% des patients recevant le placebo. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polypose naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par dupilumab et chez 1,3 % des patients traités par placebo. **Immunogénicité** : Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité. La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab. Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polypose naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. Des résultats similaires ont été observés chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 200 mg 1x/2 semaines ou 300 mg 1x/4 semaines pendant 16 semaines et chez les patients (âgés de 6 à 11 ans) présentant un asthme et ayant reçu le dupilumab 100 mg 1x/2 semaines ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines. Des réponses similaires aux ADA ont été observées chez les patients adultes présentant une dermatite atopique traités par dupilumab jusqu'à 3 ans dans l'étude de long terme OLE (AD-1225). Environ 16 % des patients adolescents atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 300 mg ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 16 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 5 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants. Indépendamment de leur âge ou de leur population, environ 2 à 4 % des patients dans les groupes placebo étaient positifs pour les anticorps contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentaient des anticorps neutralisants. Moins de 1 % des patients ayant reçu le dupilumab aux schémas posologiques recommandés a présenté un titre élevé d'ADA associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** : **Dermatite atopique** : La tolérance du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de tolérance du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes présentant une dermatite atopique. **Asthme** : Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme ont été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de tolérance observé était similaire à celui observé chez les adultes. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée chez 89 patients adolescents inclus dans une étude d'extension en ouvert conduite dans l'asthme modéré à sévère (TRAVERSE). Dans cette étude, les patients ont été suivis jusqu'à 96 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab dans TRAVERSE correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère (étude VOYAGE), l'effet indésirable supplémentaire oxyurose a été signalé chez 1,8 % (5 patients) dans les groupes dupilumab mais chez aucun patient dans le groupe placebo. Tous les cas d'oxyurose étaient d'intensité légère à modérée et les patients ont été traités après administration d'un médicament antihistaminique sans arrêt du traitement par dupilumab. Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans présentant un asthme modéré à sévère, une hyperéosinophilie (éosinophiles sanguins ≥ 3 000 cellules/µl ou considérée par l'investigateur comme étant un événement indésirable) a été rapportée chez 6,6 % des patients des groupes dupilumab et chez 0,7 % des patients du groupe placebo. La plupart des cas d'hyperéosinophilie étaient d'intensité légère à modérée et non associés à des symptômes cliniques. Ces cas étaient transitoires, ont diminué au cours du temps et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement par dupilumab. **Tolérance à long terme** : **Dermatite atopique** : Le profil de tolérance du dupilumab + CST (CHRONOS) chez les patients adultes présentant une dermatite atopique suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert chez des patients âgés de 6 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de tolérance du dupilumab chez les patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16 dans les études AD-1526 et AD-1652. Le profil de tolérance à long terme du dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondait à celui observé chez les adultes présentant une dermatite atopique. Dans l'étude d'extension de phase 3 en ouvert et multicritère (OLE) (AD-1225), la tolérance à long terme de doses répétées de dupilumab a été évaluée chez 2 677 adultes présentant une dermatite atopique modérée à sévère recevant une posologie de 300 mg une fois par semaine (99,7 %), dont 347 ont été suivis dans cette étude pendant au moins 148 semaines. Le profil de tolérance à long terme observé dans cette étude jusqu'à 3 ans correspondait généralement au profil de tolérance à long terme observé dans les études contrôlées du dupilumab.

**Asthme** : Le profil de tolérance du dupilumab dans l'étude de tolérance à long terme sur 96 semaines (TRAVERSE) correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. **Polypose naso-sinusienne** : Le profil de tolérance du dupilumab chez les adultes atteints de polypose naso-sinusienne suivis jusqu'à 52 semaines de traitement correspondait au profil de tolérance observé à 24 semaines. **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 - Direction Vigilance - Boîte Postale 97 - 1000 Bruxelles Madoo - Site internet: www.notifieunefeffetsindesirable.be - E-mail : adv@afmps.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crpv@chru-nancy.fr - Tél. : (+33) 383 656085/87 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments - Direction de la santé, Luxembourg - pharmacovigilance@ms.etat.lu - Tél. : (+352) 24785592 - Lien 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** : sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, France **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/17/1229/001 - EU/1/17/1229/002 - EU/1/17/1229/003 - EU/1/17/1229/004 - EU/1/17/1229/005 - EU/1/17/1229/006 - EU/1/17/1229/007 - EU/1/17/1229/008 - EU/1/17/1229/009 - EU/1/17/1229/010 - EU/1/17/1229/011 - EU/1/17/1229/012 - EU/1/17/1229/013 - EU/1/17/1229/014 - EU/1/17/1229/015 - EU/1/17/1229/016 - EU/1/17/1229/017 - EU/1/17/1229/018 - EU/1/17/1229/019 - EU/1/17/1229/020 - EU/1/17/1229/021 - EU/1/17/1229/022 - EU/1/17/1229/023 - EU/1/17/1229/024 - EU/1/17/1229/025 - EU/1/17/1229/026 - EU/1/17/1229/027 - EU/1/17/1229/028. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 29 septembre 2017 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 05/02/2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> **DÉLIVRANCE** : sur prescription médicale

# Une maladie de saison?

Cet été, une femme de 77 ans, vivant en Maison de Repos et de Soins est adressée aux Urgences pour altération de l'état général (AEG), fièvre et confusion alors que son état cognitif est habituellement normal.

Dr A.M. Bilas

Parmi ses **antécédents**, on relève une HTA, un diabète de type 2, une obésité et des troubles rythmiques cardiaques. Elle fume une dizaine de cigarettes/jour.

Son **traitement habituel** comporte 23 molécules différentes/jour, dont la metformine, un incrétinomimétique et une insuline lente, 2 diurétiques, 1 IEC et un bêta-bloquant, plusieurs benzodiazépines et 2 antidépresseurs, des AINS, du paracétamol, un antihistaminique...

A l'**examen clinique**, l'urgentiste note de bons paramètres hormis une saturation en O<sub>2</sub> à 89%, des tons cardiaques sourds, un murmure vésiculaire symétrique avec ronchi et fines sibilances diffuses ainsi que des râles crépitants dans le champ pulmonaire droit. L'examen abdominal est banal, de même que l'examen neurologique à l'exception d'une confusion et d'une désorientation.

La **biologie** relève une CRP à 288mg/l associé à une hyperleucocytose (10200/mm<sup>3</sup>, formule normale) et une discrète hyponatrémie. Le reste du bilan est banal.

La **PCR Sars-Cov2** est négative, de même que l'**antigénurie** Legionella et pneumocoque.

Le **scanner thoracique sans contraste** décrit une volumineuse condensation avec bronchogramme aérique lobaire supérieur droit, réaction pleurale homolatérale et condensation atelectasique postéro-basale lobaire inférieure droite. Présence de quelques formations ganglionnaires thoraciques sans adénopathie franche et bronchopathie bilatérale (photos 1-2).

La **bactériologie urinaire** et les **sérologies** Mycoplasme et Chlamydia rentreront normales.

La patiente est **traitée par** amoxicilline-acide clavulanique (amoxi-clav) 4x1g/j par voie parentérale, aérosols de bronchodilatateurs, acétylcystéine et kinésithérapie respiratoire en plus d'une oxygénothérapie de soutien. Après 48h de traitement (J2), la patiente est toujours fiévreuse et la CRP ainsi que les leucocytes se sont majorés (366mg/l et 12400/mm<sup>3</sup> respectivement). Un switch d'antibiotique est programmé en faveur de la piperacilline-tazobactam mais la patiente refuse la pose d'une voie centrale in-

dispensable. Après négociations, elle accepte un traitement intramusculaire par ceftriaxone (1x2g/24h).

L'**évolution** clinique et biologique est alors rapidement favorable: sevrage complet de l'O<sub>2</sub> (J4), régression de la CRP à 14mg/dl (J8) et nettoyage quasi complet du foyer au contrôle scanner (J9) (photos 3-4). Le syndrome confusionnel aigu, apparu sur terrain septique, est rapidement amendé. L'antibiothérapie est poursuivie sur une durée totale de 10 jours. Le traitement habituel est revu: sevrage partiel des benzodiazépines, arrêt de l'antihistaminique non justifié et réajustement du traitement antidiabétique.

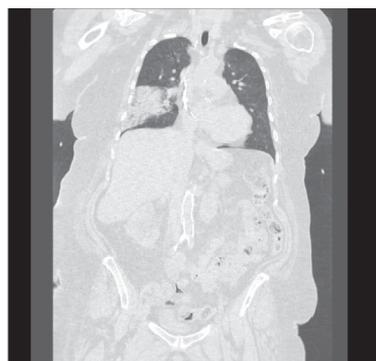


Photo 1



Photo 2



Photo 3

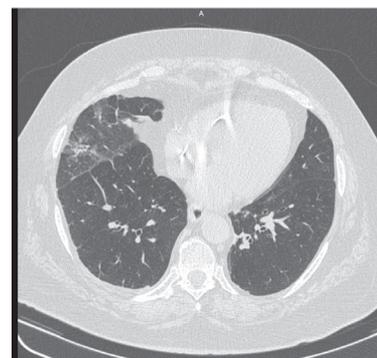


Photo 4

# Les pneumonies communautaires de l'adulte

Au niveau mondial, la pneumonie reste la première cause infectieuse de mortalité. L'incidence annuelle de la pneumonie acquise en communauté (PAC), de l'ordre de 5 à 7/1000 habitants atteint 12/1000/an aux âges extrêmes (< 5 ans et ≥ 65 ans), là où elle est la plus dangereuse.

La pneumonie peut être interstitielle ou parenchymateuse.

En fonction du terrain et du contexte de survenue, on distingue souvent la pneumonie

1. Communautaire (PAC): contractée dans la communauté ou dans les 48h d'une hospitalisation.
2. Nosocomiale (HAP): contractée à l'hôpital, apparaissant après 48h d'hospitalisation.
3. Opportuniste: survenant chez un hôte immunodéprimé.

**Le diagnostic** de pneumonie est avant tout clinique et intègre l'anamnèse, les signes et symptômes et l'examen. La sémiologie peut varier selon le germe et l'importance de l'inoculum et dépend de l'hôte, allant de la pneumonie indolente à la pneumonie fulminante.

**Les symptômes** les plus fréquents sont la toux (sèche ou productive), la fièvre (absente jusque dans 35% des cas), la dyspnée, l'expectoration, l'AEG (asthénie, anorexie, myalgies, céphalées...). Une douleur thoracique peut être présente (irritation pleurale), de même qu'une confusion mentale. Aucun symptôme n'est pathognomonique.

Les expectorations de couleur rouille évoquent *Streptococcus pneumoniae*

(pneumocoque), verdâtre, *Haemophilus* ou *Pseudomonas*, en gelée de groseille, *Klebsiella*. Si elles présentent un mauvais goût ou une odeur nauséabonde, on pensera aux anaérobies.

**L'anamnèse** relève l'ancienneté des symptômes, l'état nutritionnel, les vaccins reçus et la prise d'antibiotiques (Ab) dans les 3 derniers mois ainsi que la fréquentation d'une personne malade (tuberculose, COVID-19...).

**L'examen clinique** est attentif aux paramètres vitaux: hypotension, tachycardie, tachypnée, fièvre, diminution de la saturation en O<sub>2</sub>.

**L'inspection** recherche une cyanose, une diminution de l'ampliation respiratoire, un tirage sus-sternal et sous-costal, une égophonie.

**L'auscultation** peut être normale ou relever une diminution du murmure vésiculaire, un souffle tubaire, des râles crépitants, des ronchis, des sibilances, un frottement pleural.

Le frémitus vocal est augmenté à la **palpation** et une matité est mise en évidence à la **percussion** dans la pneumonie lobaire.

**Les examens complémentaires** dépendent de l'état clinique.



**La biologie** n'est pas nécessaire chez le patient habituellement en bonne santé, jeune et hémodynamiquement stable, n'ayant pas besoin d'O<sub>2</sub>. Dans les autres cas, on demandera un hémogramme + formule leucocytaire, la CRP, la créatinine et l'ionogramme. La mesure des gaz sanguins peut être utile (hypoxémie, acidose respiratoire), de même que les lactates.

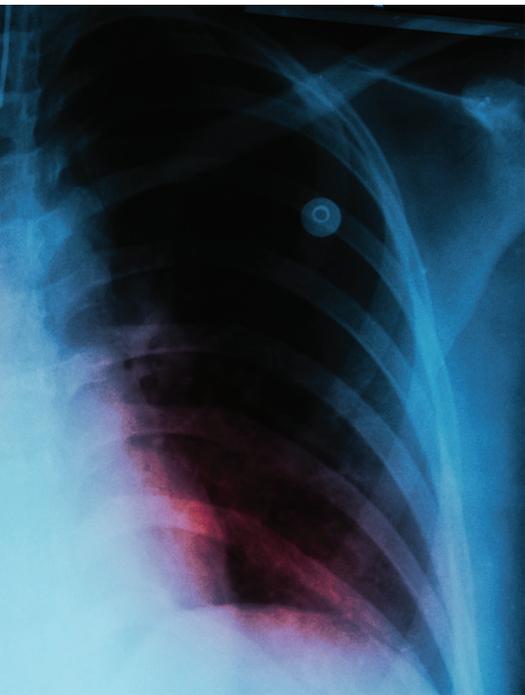
Différents biomarqueurs spécifiques ont été étudiés sans succès pour identifier les patients gravement atteints et/ou prédire l'évolution de la maladie. Les plus utilisés restent peu spécifiques (CRP et procalcitonine).

**L'identification du germe pathogène** fait habituellement appel à l'analyse bactériologique des expectorations. Les germes trouvés concordent cependant rarement avec le germe causal.

**Les hémocultures** seront prélevées le plus souvent lors d'une hospitalisation: elles sont positives dans 40% des cas de bactériémie.

**Les tests de diagnostic rapide** permettent une antibiothérapie ciblée

«La sémiologie peut varier selon le germe et l'importance de l'inoculum et dépend de l'hôte, allant de la pneumonie indolente à la pneumonie fulminante.»



plus précoce et l'épargne d'Ab à large spectre. Leur utilisation requiert la maîtrise de la technique et une collaboration clinico-microbiologique, avec réévaluation par les techniques conventionnelles. L'antigénurie de pneumocoque et Legionella-séro-groupe 1, apparaît plus sensible et plus spécifique que la culture d'expectoration et est indépendante de la capacité à expectorer adéquatement, plus rapide et reste valable même si l'Ab a été débuté.

L'imagerie sert à confirmer le diagnostic. Elle est confrontée à la difficulté de préciser l'origine infectieuse ou non des opacités et consolidations et n'est pas spécifique d'un germe en particulier.

La radiographie thoracique reste le gold standard si la clinique est évocatrice et favorable, bien qu'elle ait une faible sensibilité et spécificité.

Avec une meilleure résolution spatiale, le scanner thoracique sans contraste est un complément utile à la radiographie pour les cas plus complexes ou le diagnostic différentiel. Il est toute-

**Tableau 1. Critères d'hospitalisation d'un adulte suspect de (broncho)pneumonie<sup>(2)</sup>**

HOSPITALISATION EN URGENCE	HOSPITALISATION NECESSAIRE	HOSPITALISATION ENVISAGEE
Signes d'épuisement	Présence de ≥ 3 critères parmi: - ≥ 65 ans - Confusion - Tachypnée ≥ 30/min - PA systolique < 90 ou diastolique ≤ 60 mmHg	Présence de ≥ 1 critère parmi: - Âge ≥ 65 ans - Confusion - Tachypnée ≥ 30/min - PA systolique < 90 ou diastolique ≤ 60 mmHg
Cyanose	Suspicion de pneumonie par aspiration dont les symptômes ne diminuent pas suffisamment sous traitement par amoxi-clav.	
Altération de l'état de conscience	Détérioration de l'état clinique après 48h de traitement antimicrobien.	Absence d'amélioration 48h après l'instauration du traitement antimicrobien.

HOSPITALISATION URGENTE DU PATIENT BPCO EN EXACERBATION SEVERE
≥ 1 symptôme parmi: - Dyspnée de repos - Recrutement des muscles respiratoires accessoires - Fréquence respiratoire > 30/min - Fréquence cardiaque > 120/min - Saturation en O <sub>2</sub> ≤ 90% Lorsque - Absence d'amélioration dans la ½ h qui suit l'instauration de la bronchodilatation - Possibilités insuffisantes de soins à domicile - Comorbidité sévère - L'hospitalisation s'est toujours avérée nécessaire lors des précédents épisodes d'exacerbation

fois plus coûteux et expose à plus de rayonnement.

L'échographie pulmonaire peut être une technique adjuvante mais elle est très peu utilisée.

La pneumonie virale se caractérise par des infiltrats interstitiels (pouvant donner un aspect en pavés de rue). Dans la pneumonie bactérienne typique sont décrits des infiltrats alvéolaires, consolidations segmentaires ou lobaires ou encore une pneumonie «ronde». La pneumonie atypique se présente sous forme de consolidation segmentaire ou lobaire mais aussi d'infiltrats parahiliaires ou péribronchiques, réticulonodulaires localisés ou irréguliers.

## Diagnostic différentiel

Mentionnons la bronchite aiguë, la bronchiolite, l'atélectasie pulmonaire, l'embolie pulmonaire, l'abcès pulmonaire, la décompensation cardiaque, la BPCO en exacerbation, l'asthme et la néoplasie pulmonaire.

## Etiologie

Déjà avant la pandémie COVID-19, les virus étaient de plus en plus reconnus comme cause de pneumonie, en particulier chez les patients immuno-déprimés. Plus de 20 virus avaient été associés à la PAC.

A l'instar de la grippe et du Sars-Cov2, le virus respiratoire syncytial semble

fortement présent dans les pneumonies virales de l'adulte.

La pneumonie virale se complique fréquemment d'une pneumonie bactérienne, les mécanismes favorisant la co-infection n'étant pas entièrement compris. Parmi les bactéries fréquemment identifiées dans la pneumonie typique, on trouve le pneumocoque en tête de file. Il est à noter qu'en 2020 et 2021, l'épidémiologie du pneumocoque a été perturbée<sup>(1)</sup>, avec une tendance à la baisse retrouvée dans de nombreux pays. Cette évolution est attribué à la pandémie et au confinement associé.

Viennent ensuite *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, Streptocoques du groupe A, *Moraxella Catarrhalis* et les bactéries aérobies et anaérobies Gram négatif.

Pour la pneumonie atypique, les bactéries les plus fréquents sont *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Légionella spp.*

## Physiopathologie

L'invasion de l'épithélium respiratoire survient lorsque les défenses de l'hôte sont dépassées. L'importance de l'inoculum et la virulence du pathogène jouent bien entendu un rôle.

La réponse inflammatoire au niveau alvéolaire contribue au syndrome pneumonique, aux lésions ou à la nécrose cellulaire.

Les macrophages alvéolaires renforcent les défenses mais libèrent des cytokines à l'origine de la fièvre (IL-1, TNF), de la chimiotaxie (IL-8) et de la maturation des neutrophiles (G-CSF) ainsi que de l'augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire.

«L'invasion de l'épithélium respiratoire survient lorsque les défenses de l'hôte sont dépassées.»

## Tableau 2. Traitement d'une infection aigüe des VRI chez l'adulte immunocompétent non BPCO<sup>(2)</sup>

Les antibiotiques sont indiqués en cas de suspicion de pneumonie bactérienne fondée sur la clinique, les examens de laboratoires (CRP > 20) ou les signes radiologiques

### 1<sup>er</sup> choix:

- Absence de comorbidité: amoxi orale 3x1g/j pendant 7 jours.
- Avec comorbidités ou en cas de pneumonie par aspiration: amoxi-clav oral 875mg x3/j pendant 7 jours.
- Réévaluation après 48h
  - ⇒ En l'absence d'amélioration
    - État clinique sévère: hospitalisation
    - Si l'état clinique permet des soins à domicile: envisager une pneumonie atypique => ajouter un macrolide (azithromycine oral 500mg/j pendant 3 jours) et réévaluer après 48h. Si aucune amélioration n'est constatée: hospitalisation.

Allergie à la pénicilline (IgE médiée): moxifloxacine orale 400mg/j pendant 7 jours et réévaluation après 48h

- ⇒ État clinique sévère: hospitalisation.
- ⇒ Si l'état clinique permet des soins à domicile: envisager une pneumonie atypique => ajouter un macrolide (azithromycine orale 500mg/j pendant 3j) et réévaluer après 48h. Si aucune amélioration n'est constatée: hospitaliser.

## Tableau 3. Traitement antimicrobien lors d'une exacerbation aigüe de BPCO<sup>(2)</sup>

En cas d'exacerbation de BPCO, les antibiotiques ne sont, en règle générale, pas indiqués, sauf dans les cas suivants:

- Stade Gold D
- Forte dégradation de l'état général et fièvre > 38°C
- Nette augmentation des expectorations fortement purulentes
- Amélioration insuffisante après 2 à 4 jours malgré une bronchodilatation maximale et des corticostéroïdes oraux
- CRP > 40 mg/l OU CRP 20-40mg/l + expectorations purulentes

### 1<sup>er</sup> choix:

amoxi-clav oral 3x875mg/j pendant 5 jours

Allergie à la pénicilline: moxifloxacine orale 400mg/j pendant 5 jours

## Les complications

Les complications aiguës les + courantes sont le bronchospasme, l'insuffisance respiratoire, la septicémie, le choc septique et l'exacerbation des comorbidités, localement l'épanche-

ment pleural, l'abcès pulmonaire et l'empyème.

Si la plupart des patients récupèrent une fonction pulmonaire normale en quelques semaines, le rétablissement peut être incomplet pour certains, avec risque de développer une inflammation pulmonaire chronique aseptique, dont la pneumonie organisée cryptogénique ou la fibrose pulmonaire idiopathique.

## «L'initiation précoce d'antibiotiques améliore la survie et justifie un traitement empirique avant identification de l'agent pathogène.»

D'autres organes peuvent aussi être touchés à long terme suite à des interactions complexes encore mal expliquées. Les patients qui ont été hospitalisés pour PAC ont une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire (CV) jusqu'à au moins 10 ans après l'épisode pneumonique, associé à une augmentation de la mortalité à court et à long terme. Ce sur-risque est jugé similaire voire supérieur aux facteurs de risque CV classiques.

Les hypothèses physiopathologiques évoquent une invasion du myocarde par les pathogènes avec formation de lésions microscopiques puis cicatrices, la dissémination de cellules ou de médiateurs pro-inflammatoires, la formation ou la déstabilisation de plaques athéromateuses dans les artères systémiques....

Par ailleurs, certaines preuves suggèrent que la confusion, même transitoire, pourrait être responsable à long terme d'une aggravation précoce d'une démence préexistante.

### Pronostic

Plus de 80% des PAC sont traitées en ambulatoire avec une mortalité < 1%; les 20% traités à l'hôpital montrent une mortalité de 8 à 40%, en relation avec l'âge, les comorbidités et le statut immunologique.

Sous traitement, l'amélioration est généralement significative dans les 48-72h mais en l'absence de traitement, la mortalité globale peut atteindre 30%.

### Traitement (Tableaux 2 et 3)

Les bêta-lactamines sont la pierre angulaire du traitement Ab depuis de

nombreuses années. La résistance aux Ab varie fortement selon les régions et reste rare en Europe pour la PAC, ce qui est moins vrai pour la pneumonie nosocomiale.

L'initiation précoce d'Ab améliore la survie et justifie un traitement empirique avant identification de l'agent pathogène. Une réévaluation clinique est indispensable après 48h et peut aboutir à un élargissement du spectre thérapeutique (visant les atypiques) ou à une hospitalisation.

### Vaccination

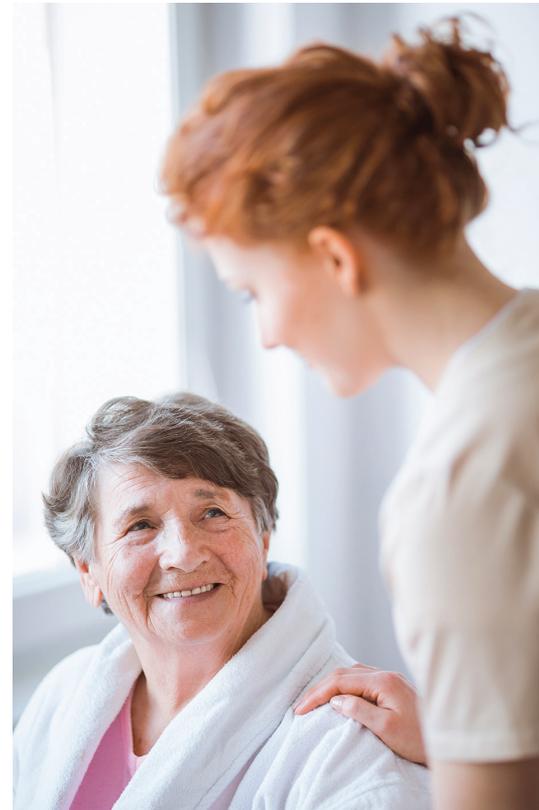
Les vaccins contre le pneumocoque et la grippe, causes les plus fréquentes de PAC avant la COVID-19, ont réduit le nombre de cas graves et amélioré la survie globale à long terme.

Deux types de vaccin antipneumococcique sont utilisés: le vaccin conjugué (PCV) et le vaccin polysaccharidique non conjugué (PPV).

Partageant certains sérotypes, les 2 types génèrent des anticorps contre les antigènes capsulaires des sérotypes inclus, mais seul le PCV induit une réponse dépendante des lymphocytes T. PPV prévient la bactériémie à pneumocoque; son effet contre la PAC non invasive et chez l'hôte immu-

#### Sources

1. National Reference Centre for invasive *S. pneumoniae* – UZ Leuven – Report May 2022: [https://nrchm.wiv-isp.be/fr/centres\\_ref\\_lab/streptococcus\\_pneumoniae\\_invasive](https://nrchm.wiv-isp.be/fr/centres_ref_lab/streptococcus_pneumoniae_invasive) => Institut => Rapports => *Streptococcus pneumoniae* 2021
2. Recommandations de la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC) revues en 2021 (consultées le 23/ 9/2022)
3. Répertoire commenté des médicaments Belgique consulté le 23/9/22: <https://cbip.be>
4. Pletz MW, Jensen AV, Bahrs C, Davenport C, Rupp J, Witznath M, Barten-Neiner G, Kolditz M, Dettmer S, Chalmers JD, Stolz D, Suttrop N, Aliberti S, Kuebler WM, Rohde G. Unmet needs in pneumonia research: a comprehensive approach by the CAPNETZ study group. *Respir Res.* 2022 Sep 10;23(1):239. doi: 10.1186/s12931-022-02117-3. PMID: 36088316; PMCID: PMC9463667.



nodéprimé est cependant limité.

Les sérotypes du pneumocoque évoluent de façon dynamique; afin d'améliorer l'efficacité, l'application séquentielle des 2 types de vaccins est actuellement étudiée dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé visant à améliorer la réponse immunologique chez la personne âgée.

Au-delà de 85 ans, la vaccination antipneumococcique n'est plus recommandée en principe, par manque de données d'efficacité<sup>(3)</sup>. ■



## Les premières expériences pratiques avec la pilule combinée à base de 15 mg d'estétrol et 3 mg de drospirénone (Drovelis®) confirment son profil favorable: une bonne efficacité contraceptive allant de pair avec un profil de saignements prévisible et un profil de sécurité rassurant.

Au cours du séminaire de l'European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH), qui s'est tenu à Gand en cette fin mai 2022, le symposium sponsorisé par Gedeon Richter a présenté les dernières actualités sur cette pilule combinée récemment introduite sur le marché, contenant 15 mg de l'hormone naturelle estétrol et 3 mg de drospirénone (E4/DRSP)<sup>1</sup>. Elle a été approuvée dans l'UE il y a environ un an et est désormais commercialisée dans plusieurs états membres.

Au cours de la première partie du symposium, les propriétés de l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP ont été présentées par le Prof. Dr Gabriele Merki, gynécologue à l'Hôpital Universitaire de Zurich en Suisse. Avant tout, elle a souligné le rôle essentiel de la présence d'œstrogènes dans la contraception, étant donné qu'ils permettent d'équilibrer l'effet progestatif pour fournir un profil de saignements acceptable et contrecarrer les symptômes d'un déficit potentiel en œstrogènes<sup>2,3</sup>. Ils peuvent également contribuer à améliorer l'acné et l'hirsutisme au cours de l'hyperandrogénisme<sup>3-5</sup> et ils pourraient aider à préserver la densité osseuse<sup>6,7</sup>. En raison de la faible biodisponibilité orale de l'estradiol naturel (E2) et des difficultés à obtenir un profil de saignements stable<sup>8</sup>, l'œstrogène synthétique éthinyléstradiol (EE) a été utilisé dans la pilule contraceptive pendant des décennies. L'EE est formé par l'ajout d'un groupe éthynyl à l'E2, le rendant beaucoup plus difficile à métaboliser. Malgré les faibles quantités requises, l'EE exerce un puissant effet sur le foie, notamment l'induction du cytochrome p450 avec une augmentation des taux de SHBG, de CBG et de TBG<sup>9</sup>. De plus, l'EE conduit aussi à une activation significative des paramètres de la coagulation, qui est la cause sous-jacente du risque accru de TEV en cas d'utilisation de pilules combinées. Pour les raisons citées ci-dessus, le souhait de disposer d'un nouvel œstrogène est présent depuis longtemps.

### PROPRIÉTÉS UNIQUES DE L'ESTÉTROL (E4)

L'estétrol nous offre ainsi de nouvelles possibilités, en tant qu'œstrogène naturel visant à relever les défis évoqués ci-dessus, poursuit le Prof. Merki. L'E4 est unique dans le sens où il est exclusivement produit par le foie du fœtus pendant la grossesse<sup>10</sup>. Il a une longue demi-vie d'environ 28 heures et une biodisponibilité orale élevée<sup>11,12</sup>. Il ne présente aucune interaction avec les principales enzymes du cytochrome p450 et il ne se lie pas à la SHBG<sup>11,13</sup>. Les métabolites de l'E4 sont inactifs et sont principalement excrétés par voie urinaire<sup>15</sup>. Contrairement à d'autres œstrogènes qui activent les récepteurs ERα membranaires, l'E4 bloque les récepteurs à œstrogènes situés sur la membrane cellulaire<sup>14</sup>. En revanche, comme le font les autres œstrogènes, il active les récepteurs ERα nucléaires. Il en résulte que l'E4 exerce une action sélective sur les tissus.

Des études de phase 2 ont confirmé que l'effet induit par l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP sur divers paramètres de l'hémostase était similaire ou inférieur à celui exercé par la combinaison 30 µg d'EE/150 µg de lévonorgestrel (LNG), et que les variations observées étaient plus importantes qu'avec la combinaison 20 µg d'EE/3 mg de DRSP, ce qui étaye l'hypothèse selon laquelle l'effet des pilules combinées sur les paramètres de l'hémostase dépend principalement du composant œstrogénique (voir figure 1)<sup>15</sup>. On a également constaté que l'association 15 mg d'E4/3 mg de

DRSP présentait un profil métabolique différent de celui des pilules combinées à base d'EE. En particulier, on a observé que, par rapport à la combinaison 20 µg d'EE/3 mg de DRSP, l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP n'avait qu'un effet limité sur les protéines hépatiques telles que la SHBG et les triglycérides, et qu'elle n'avait aucun impact sur le rapport HDL-C/LDL-C<sup>16</sup>.

### LES ÉTUDES DE PHASE 3 RÉALISÉES AVEC L'ASSOCIATION 15 MG D'E4/3 MG DE DRSP INDIQUENT UNE EFFICACITÉ ÉLEVÉE ET UN PROFIL DE SÉCURITÉ FAVORABLE

L'efficacité et la sécurité de l'association E4/DRSP ont été évaluées au cours des études E4 FREEDOM. Il s'agissait de deux études de phase 3 de grande envergure, respectivement menées en UE/Russie (inclusion de 1 577 participantes âgées de 18 à 50 ans) et aux USA/Canada (inclusion de 2 148 participantes âgées de 16 à 50 ans)<sup>3,17</sup>. Les participantes de l'étude réalisée en UE/Russie ont reçu un traitement quotidien selon un schéma 24+4 pendant 13 cycles. Le critère d'évaluation primaire était le taux de grossesses chez les femmes jusqu'à l'âge de 35 ans, selon l'indice de Pearl. Les critères d'évaluation secondaires incluaient le profil de saignements, le profil de sécurité et le bien-être. L'indice de Pearl du cycle à risque modifié était de 0,44 (IC à 95% : [0,14 ; 1,03]) et l'indice de Pearl d'échec de la méthode était de 0,26 (IC à 95% : [0,05 ; 0,77]), ce qui confirme l'efficacité élevée de l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP<sup>3</sup>. Le Prof. Merki a également fourni des informations plus détaillées sur le profil de saignements prévisible. Les saignements imprévus et/ou les épisodes de spotting ont diminué au cours du temps, variant de 19,2 % au cycle 2 à 12,8 % au cycle 11. Le pourcentage de femmes présentant une absence d'épisodes prévus de saignements et/ou de spotting variait de 5,6 % à 8,1 % pour l'ensemble des cycles<sup>3</sup>. L'étude a mis en évidence une bonne tolérance et un bon profil de sécurité, avec une faible fréquence d'effets indésirables signalés. Le nombre de femmes interrompant l'étude en raison d'effets indésirables était faible. En ce qui concerne l'incidence des TEV, un seul cas lié au traitement a été signalé pendant l'étude réalisée en UE/Russie<sup>3</sup>, et aucun cas n'a été rapporté au cours de l'étude des USA/Canada<sup>17</sup>. Néanmoins, des études de phase 4 de grande envergure sont nécessaires pour confirmer si l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP est réellement associée à un faible risque de TEV.

### PREMIÈRES EXPÉRIENCES CLINIQUES PROMETTEUSES AVEC L'ASSOCIATION 15 MG D'E4/3 MG DE DRSP

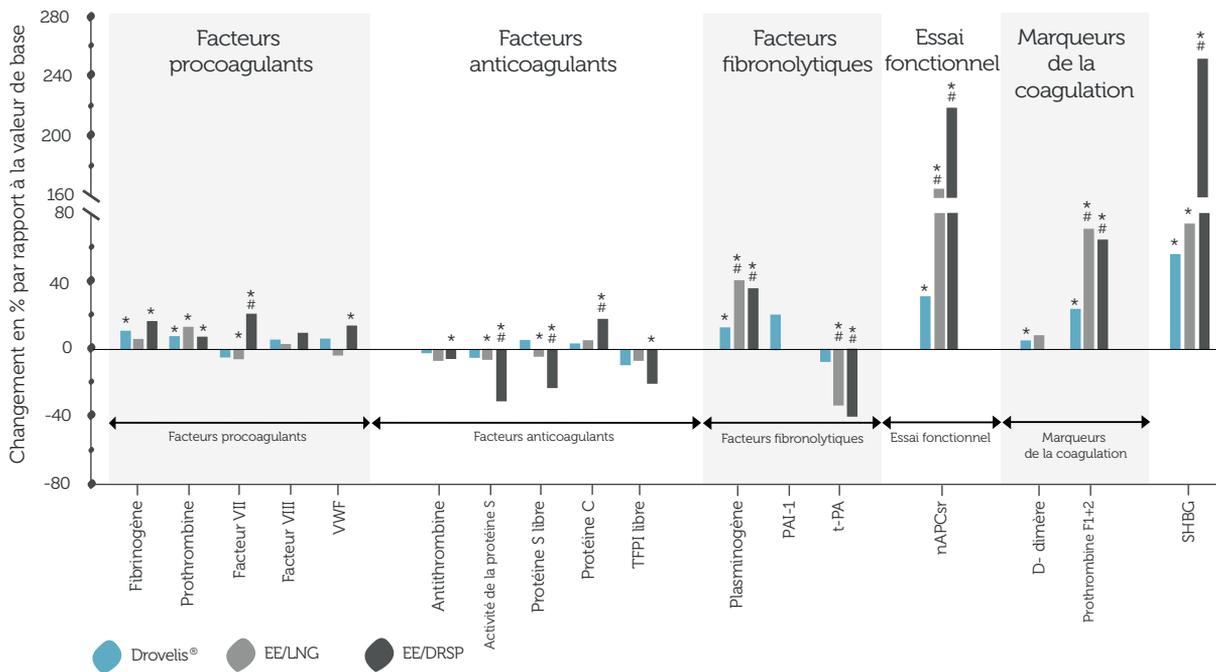
Pendant la seconde partie du symposium, le Prof. Dr Robert Spaczynski, gynécologue à l'Université des Sciences Médicales de Poznan en Pologne, a partagé ses premières expériences pratiques avec l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP.

Il a présenté quatre cas cliniques. La première patiente débutait la prise de la pilule et avait des inquiétudes spécifiques concernant la prise de poids en tant qu'effet indésirable d'une pilule combinée. Au cours de la première évaluation, après 4 mois d'utilisation de l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP, la patiente était généralement satisfaite et a signalé un spotting modéré, comme on pouvait s'y attendre, mais aucune prise de poids. Cette dernière observation est conforme aux données issues de l'étude de phase 3 réalisée aux USA/Canada, au cours de laquelle on n'a observé qu'une variation minimale de la valeur moyenne du BMI, avec seulement 0,5 % des participantes interrompant l'étude en raison d'une prise de poids<sup>17</sup>. Le second cas clinique concernait une patiente ayant pris diverses pilules combinées à base d'EE pendant plusieurs années, qui présentait des plaintes de sensibilité mammaire et de céphalées. Après le passage à l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP, au cours d'une évaluation réalisée après 7 mois de prise, la patiente a indiqué une amélioration de la sensibilité mammaire et une amélioration modérée des céphalées. Au cours de l'étude de phase 3 réalisée en UE/Russie, les effets indésirables de céphalées et de douleur mammaire liés au traitement n'ont été respectivement observés que chez 2,8 % et 2,4 % des participantes<sup>3</sup>. Le troisième cas clinique concernait une patiente en surpoids prenant une pilule uniquement à base d'un progestatif (c.-à-d. la DRSP) mais ayant des plaintes de spotting et de saignements intercurrents. Après le passage à l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP, au cours d'une évaluation après 8 mois de prise, cette patiente a signalé une bonne tolérance, avec un spotting/des saignements intercurrents qui étaient seulement minimales.

À nouveau, ces observations sont conformes au profil de saignements prévisible constaté au cours des études de phase 3<sup>3,17</sup>. Un quatrième cas clinique concernait une patiente souffrant de ménorrhagies, qui avait déjà utilisé les associations EE/gestodène et EE/DRSP sans constater aucune amélioration. Après le passage à l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP, au cours d'une évaluation après 8 mois de prise, la patiente a signalé une amélioration significative des ménorrhagies et un spotting minime. Dans les quatre cas, les patientes ont décidé de poursuivre l'utilisation de l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP.

Le Prof. Spaczynski a conclu que l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP est une pilule combinée à l'efficacité contraceptive élevée et au profil de sécurité favorable, avec notamment un profil de saignements prévisible. Les résultats des études de phase 2 indiquent que l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP a un impact limité sur les paramètres endocriniens, métaboliques et hépatiques<sup>15,16</sup>. Par rapport à la combinaison 30 µg d'EE/150 µg de LNG, l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP avait un impact similaire ou inférieur sur les paramètres de l'hémostasie et des variations plus marquées ont été observées par rapport à l'association 20 µg d'EE/3 mg de DRSP. Comme l'ont indiqué les études cliniques mais aussi les premières expériences pratiques, l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP constitue une option pour les femmes en bonne santé. Elle convient aux femmes débutant la prise de la pilule, aux patientes ayant envie/besoin de changer de pilule et aux femmes souhaitant utiliser une pilule combinée en évitant l'EE.

**Figure 1:** Effet exercé sur les biomarqueurs d'hémostasie pertinents et sur les taux de SHBG par l'association 15 mg d'E4/3 mg de DRSP, par rapport aux combinaisons 30 µg d'EE/150 µg de LNG et 20 µg d'EE/3 mg de DRSP<sup>15</sup>.



Les colonnes représentent la médiane du pourcentage de variation par rapport à l'état initial (cycle 6 – état initial) – \*différent par rapport à l'état initial, p < 0,05 en utilisant un test de rank signé; #différent par rapport au traitement par 15 mg d'E4/3 mg de DRSP, p < 0,05 en utilisant le test de Dwass-Steel-Critchlow-Fligner.

**Abréviations:** DRSP, drospirénone; E4, estrétole; EE, éthinyloestradiol; LNG, lévonorgestrel; nAPCsr (normalized activated protein C sensitivity ratio), taux de sensibilité de la protéine C activée normalisée; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1), inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1; SHBG (sex hormone-binding globulin), globuline liant les hormones sexuelles; t-PA (tissue plasminogen activator), activateur tissulaire du plasminogène; TFPI (tissue factor pathway inhibitor), inhibiteur de la voie du facteur tissulaire; FVW, facteur de von Willebrand

**Références :** 1. SmPC Drovelis - 2. Combined hormonal contraceptives CHC Session 1 – update January 2022 G. Merki, F. Roumen <https://esrch.eu/wp-content/uploads/2018/11/CHC-Session-1-Final-Me-1-1-2022-UPDATE-2022.pdf> - 3. Gemzell-Danielsson K et al. BJOG 2022; 129 (1): 63-71 - 4. Jensen J, Creinin M, Speroff G Darney's Clinical Guide to Contraception; 6th ed. Wolters Kluwer - 5. Burkman R. The American journal of Medicine 1995; 98 (1): S130-136 - 6. Combined hormonal contraceptives CHC Session III – update January 2022 G. Merki, F. Roumen <https://esrch.eu/wp-content/uploads/2018/11/CHC-Session-3-Final-Update-2022.pdf> - 7. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod Update 2005;11:513-525 - 8. Kiley and Shulman. Int J of Women's Health 2011; 3: 281-286 - 9. Bitzer J. Minerva Ginecologica 2011 June; 63 (3): 299-304 - 10. Coelingh Bennink HJ et al. Climacteric 2008; 11 Suppl 1: 47-58 - 11. Visser M et al. 2008; Climacteric. 11 Suppl 1: 31-40 - 12. Gallez A et al. Cancers 2021; 13 (10): 2486 - 13. Fruzetti F et al. J Clin Med 2021 Nov 29; 10 (23): 5625 - 14. Abot A et al. EMBO Mol Med 2014 Sep 11; 6 (10): 1328-46 - 15. Douxfils J et al. Contraception 2020; 102 (6): 396-402 - 16. Klipping C et al. Contraception 2021; 103 (4): 213-221 - 17. Creinin MD et al. Contraception 2021; 104: 222-228



# Chaîne de l'Espoir Luxembourg

*Nous avons décidé de vous présenter un dossier consacré à Chaîne de l'Espoir Luxembourg (CDEL) afin de mettre en lumière cette ONGD qui oeuvre de façon très dynamique pour aider des enfants de pays pauvres à avoir accès à des soins médicaux spécifiques. L'ONG fonctionne avec des médecins, du personnel et des bénévoles passionnés, bienveillants et plein d'empathie. Les médecins s'engagent de façon entièrement gratuite plusieurs semaines par an pour aider des enfants qui ne peuvent s'épanouir pleinement à cause de leurs problèmes de santé.*

*Sandrine Stauner-Facques*

## Genèse de Chaîne de l'Espoir Luxembourg

Fondée par Dany de Muysen-Bichler avec le soutien du Dr Jerry Kieffer, médecin chef du service de chirurgie infantile du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), du Dr Kerstin Wagner, Cardiologue pédiatrique au CHL et du Dr Luc Schroeder, ORL, Chaîne de l'Espoir Luxembourg s'est donnée pour mission d'offrir aux enfants issus de pays défavorisés des soins médicaux spécialisés de qualité.

Chaque année, plusieurs missions médico-chirurgicales à l'étranger permettent de recevoir en consultation et

d'opérer bénévolement des dizaines d'enfants souffrant de pathologies orthopédiques, cardiaques, urologiques, ORL ou autres.

L'action de CDEL est complétée par l'accueil au Luxembourg d'enfants qui ne peuvent être opérés dans leur pays d'origine faute d'infrastructures médicales adéquates et dont le suivi médical réclame une prise en charge de plusieurs semaines voire de plusieurs mois.

Chaîne de l'Espoir Luxembourg apporte également un soutien actif à ses hôpitaux partenaires en participant à

la formation de leur personnel lors de ses missions et par le biais de la télé-médecine, ainsi qu'en leur finançant du matériel médical.

Soucieuse d'informer le public des inégalités en matière de soins de santé et de discuter des questions liées aux droits de l'enfant, l'association organise des actions de sensibilisation notamment en milieu scolaire.

Agréée par le Ministère des Affaires Etrangères et Européennes, la Chaîne de l'Espoir Luxembourg jouit du statut d'Organisation Non Gouvernementale de Développement (ONGD) et de celui



d'association reconnue d'utilité publique. Depuis 2021, l'ONGD est placée sous le Haut Patronage de S.A.R. la Grande-Duchesse.

## Missions et valeurs

Chaîne de l'Espoir Luxembourg s'est donnée pour mission de contribuer à la diminution du taux de mortalité et de morbidité infantiles résultant de pathologies cardiaques, urologiques, orthopédiques, ORL ou autres qui peuvent être soignées par un geste médico-chirurgical. Le renforcement de l'accès aux soins de santé spécialisés, l'amélioration de la qualité des soins prestés dans les hôpitaux partenaires par des formations médicales et par le financement d'équipement sont au cœur de son action.

Jusqu'à ce jour Chaîne de l'Espoir Luxembourg a été active en Jordanie, au Sénégal, au Rwanda, au Bangladesh et en République Démocratique

«L'action de CDEL est complétée par l'accueil au Luxembourg d'enfants qui ne peuvent être opérés dans leur pays d'origine.»

du Congo, pays dans lesquels elle a conduit des missions de chirurgie (consultation et opération des enfants) ainsi que des formations médicales.

Au Grand-Duché de Luxembourg, avec l'aide de familles d'accueil, elle prend en charge des enfants malades qui ne peuvent être opérés dans leur pays d'origine.

## Membres fondateurs et du conseil d'administration

Chaîne de l'Espoir Luxembourg a été fondée en octobre 2016 à l'initiative de Madame Dany de Muysen-Bichler.

Le conseil d'administration se compose du Dr Jerry Kieffer, chirurgien

orthopédiste, du Dr Kerstin Wagner, cardiopédiatre, du Dr Luc Schroeder, ORL, de Chantal Hagen, juriste, de Catherine de Muysen, fonctionnaire à la Direction de la Santé, d'Anne Muriel de Lhoneux, famille d'accueil et d'Egide Tasch, famille d'accueil.

## Leurs valeurs

- Neutralité - Impartialité - Humanité - Ethique médicale
- Respect des droits fondamentaux et du droit à la santé pour les enfants,

Chaîne de l'Espoir Luxembourg adhère à la «Charte contre le harcèlement, l'exploitation et l'abus sexuels» de la Direction de la Coopération et du Développement Humanitaire. ■

# Présentation de Dany de Muyser-Bichler, Directrice de Chaîne de l'Espoir Luxembourg

Au départ de la maison de ses 4 enfants, Dany a eu envie de trouver une nouvelle occupation intéressante et «challenging» pour venir en aide à des enfants qui n'ont pas la chance de grandir en bonne santé. Au fil de ses lectures, elle est tombée par hasard sur le témoignage d'une famille d'accueil qui était passée par le biais de la Chaîne de l'Espoir Belgique pour accueillir un enfant malade. Dany et son mari se sont manifestés auprès de l'organisation pour lui faire savoir qu'ils étaient intéressés pour devenir famille d'accueil. De fil en aiguille, Dany a trouvé des sponsors pour un event à Luxembourg et elle s'est rendue compte que les gens à Luxembourg étaient intéressés par les actes de bienfaisance de l'organisation. Du fait qu'elle connaissait quelques médecins, ils se sont concertés et la Chaîne de l'Espoir Luxembourg est née en 2016.

Dany s'est occupée depuis le début de l'organisation, de la gestion, de la recherche de fonds, de l'organisation des missions. Elle a travaillé au début en qualité de bénévole et occupe depuis 5 ans le poste de directrice de l'association. Début 2020, quand l'asbl a demandé l'agrément d'ONG, elle a ressenti le besoin d'avoir un peu d'aide : Fabien Weyders a été engagé pour l'aider au niveau de l'administration et de la communication.



Actuellement le travail de l'ONG est principalement partagé entre la Jordanie et le Sénégal. Des missions sont organisées afin de soigner des enfants en détresse dans ces deux pays. Cinq missions (2 missions orthopédiques, 2 missions dans le cadre de la lutte contre la malentendance et 1 mission urologique) auront été menées à bien en 2022 et au moins autant sont planifiées pour 2023.

## Les missions en Jordanie

Depuis la création de CDEL les médecins bénévoles se déplacent plusieurs fois par an en Jordanie pour opérer des enfants réfugiés atteints de pathologies orthopédiques. Entre 12 et 30 enfants ont accès à une intervention chirurgicale au cours d'une mission. Depuis 2019, Chaîne de l'Espoir Luxembourg finançait les missions avec ses fonds propres. Depuis mars de cette année, l'ONG bénéficie d'un financement à 100% pour les missions en Jordanie par la Direction de la Coopération et du Développement Humanitaire du Ministère des Affaires

Etrangères. Ces financements sont toujours accordés d'année en année. Les missions en Jordanie sont assimilées à de l'aide humanitaire, à une urgence chronique dont on ne voit pas la fin car la prise en charge médicale des réfugiés dans ce pays n'est assurée que par des ONGs.

En juin 2022 CDEL a organisé sa première mission urologique à Amman durant laquelle 32 petits patients ont été opérés. A l'avenir l'association va probablement ajouter le volet dentaire à ses actions en faveur des enfants réfugiés en Jordanie.

## Les missions au Sénégal

Ces missions se font actuellement dans le contexte du projet de développement «Lutte contre la malentendance infantile au Sénégal». Durant les 3 premières années de son existence, Chaîne de l'Espoir Luxembourg a organisé des missions de chirurgie ORL au Sénégal. Lors de ces activités, les intervenants se sont rendu compte qu'il y avait dans le pays un manque



Cond.	N° nationaux	PP (€)
3x (24+4)	0913946	37,72 €
6x (24+4)	0913963	65,53 €
13x (24+4)	0913977	130,42 €

# UNE CONTRACEPTION SANS COMPROMIS

**drovelis**<sup>®</sup>  
drospirénone 3 mg + estérol 14,2 mg



**Pack 13X MAINTENANT DISPONIBLE**

Pour plus d'informations sur nos produits

1<sup>ère</sup> contraception orale avec estérol

▼ 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** : Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé actif rose contient 3 mg de drospirénone et de l'estérol mono-hydraté équivalent à 14,2 mg d'estérol. Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active. **Excipient à effet notoire**: lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé (comprimé). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Contraception orale. La décision de prescrire Drovelis doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Drovelis en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Posologie et mode d'administration : *Comment prendre Drovelis*. Voir orale. Prendre 1 comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Les comprimés doivent être pris chaque jour à la même heure environ, si nécessaire, avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Chaque plaquette commence avec 24 comprimés roses actifs, suivis de 4 comprimés placebos blancs. Chaque plaquette suivante commence le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Des autocollants indiquent les 7 jours de la semaine sont fournis, et l'autocollant correspondant au jour de prise du premier comprimé doit être collé sur la plaquette de comprimés comme indicateur. L'hémorragie de privation commence habituellement à 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebo blancs et peut ne pas être terminée avant que la plaquette suivante soit entamée. **Comment commencer Drovelis** : Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois) : La prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle menstruel de la femme, c.-à-d., le premier jour de ses règles, et de cette manière, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Si le premier comprimé est pris au cours des jours 2 à 5 des règles, ce médicament ne sera efficace qu'après les 7 premiers jours consécutifs de prise des comprimés roses actifs. Une méthode contraceptive barrière fiable telle qu'un préservatif doit donc être utilisée en complément, au cours de ces 7 premiers jours. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de commencer Drovelis. Si un CHC (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique) était utilisé précédemment : La femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment, ou au plus tard, le jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé ou l'intervalle de comprimés placebo de son COC précédent. Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique était utilisé, la femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour où un nouvel anneau ou dispositif aurait dû être mis en place. Si une méthode contenant uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant) ou un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif, était utilisé précédemment : La femme peut passer de la pilule progestative seule à Drovelis à tout moment (pour un implant ou un DIU, le jour du retrait, et pour un contraceptif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante). Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours consécutifs de prise de comprimés. Suite à une interruption de grossesse au cours de comprimés. Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre : La femme peut commencer Drovelis immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Suite à un accouchement ou à une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre : Il doit être conseillé aux femmes de débuter le traitement entre le 21<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> jour après l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, il est recommandé de recourir à une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement par CHC ou la femme doit attendre le retour de ses règles. **Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés** : Les comprimés placebo blancs de la dernière rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de les jeter afin d'éviter que la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée. Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés actifs roses : Si l'oubli est survenu au cours d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit alors prendre le comprimé dès que possible et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Si l'oubli s'est écoulé 24 heures ou plus depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive peut être réduite. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes : 1. Intervalle de comprimés sans hormones recommandé est de 4 jours, la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 4 jours. 2. Sept jours de prise ininterrompue des comprimés actifs roses sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien. En conséquence, les conseils suivants peuvent être donnés dans la pratique quotidienne : *Jour 1-7* : L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. En complément, une méthode contraceptive barrière telle que le préservatif doit être utilisée jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches de la période de prise de comprimés placebo, plus le risque de grossesse est élevé. *Jour 8-17* : L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire. Si toutefois elle a oublié plus d'1 comprimé, il faut lui conseiller une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. *Jour 18-24* : Le risque de réduction de la fertilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo. Cependant, il est encore possible d'éviter la diminution de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. En suivant l'un des deux options suivantes, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire dès lors que la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit suivre la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. 1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à ce qu'elle ait pris tous les comprimés roses actifs. Les 4 comprimés placebo blancs de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable qu'une hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase de comprimés roses actifs de la deuxième plaquette mais des métrorragies ou « spotting » sont possibles pendant la prise des comprimés roses actifs. 2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés roses actifs de la plaquette en cours. Elle doit alors prendre les comprimés placebo blancs de la dernière rangée pendant un minimum de 4 jours, incluant les jours d'oubli de prise de comprimés puis continuer avec la plaquette suivante. Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. **Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux** : En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par ex., des vomissements ou une diarrhée), l'absorption peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires. Si les vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise d'un comprimé rose actif, un autre comprimé (de remplacement) doit être pris dès que possible. Le nouveau comprimé rose actif doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique « Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) rose(s) actif(s) supplémentaires d'une autre plaquette. **Comment décaler ou retarder les règles** : Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de Drovelis sans prendre les comprimés placebo blancs de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés roses actifs. La prise de comprimés roses actifs pendant cette période, des métrorragies ou des « spotting » peuvent survenir. La prise normale de Drovelis recommence ensuite après la prise des comprimés placebo. Pour décaler l'arrivée de ses règles à un jour de la semaine autre que celui auquel elle est habituée avec son schéma de prise, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et des « spotting » pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées). **Populations particulières : Personnes âgées** : Drovelis n'est pas indiqué après la ménopause. **Insuffisance rénale** : Drovelis n'a pas été spécifiquement étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique** : Aucune étude clinique sur Drovelis n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une maladie hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. **Population pédiatrique** : Drovelis est indiqué uniquement après la ménarche. La sécurité et l'efficacité de Drovelis chez les adolescentes âgées de moins de 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS** : Comme aucune donnée épidémiologique n'est encore disponible pour le CHC contenant de l'estérol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylestradiol sont considérées comme étant applicables à l'utilisation de Drovelis. Les CHC ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes : Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours du traitement par Drovelis, la prise du médicament doit être immédiatement interrompue. Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) : TEV - Présence de TEV (traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) ; Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C active (Pca) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ; Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée ; Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque. Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) : TEA - présence ou antécédents de TEA (p. ex., infarctus du myocarde [IM] ou de prodrômes (p. ex., angine de poitrine) ; Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodrômes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]) ; Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ; Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ; Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque sévère tel que : diabète avec symptômes vasculaires, hypertension artérielle sévère, dyslipoprotémiémie sévère. Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë. Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Malignités influencées par des stéroïdes sexuels (p. ex., des organes génitaux ou des seins), connues ou suspectées. Saignements vaginaux non diagnostiqués. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec Drovelis sont des métrorragies (4,3%), des céphalées (3,2%), de l'acné (3,2%), des hémorragies vaginales (2,7%) et de la dysménorrhée (2,4%). **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables qui ont été identifiés sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification système-organe MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante : fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) et rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ). Les effets indésirables fréquents : anomalies et troubles de l'humeur<sup>(1)</sup>, trouble de la libido, céphalées, douleur abdominale, nausées, acné, douleur mammaire, métrorragie, hémorragie vaginale, dysménorrhée, ménorragie et fluctuation du poids. Les effets indésirables peu fréquents : infection du vagin, infection vaginale, infection des voies urinaires, trouble de l'appétit, dépression<sup>(2)</sup>, trouble anxieux<sup>(3)</sup>, insomnie, trouble affectif<sup>(4)</sup>, stress, migraine, sensation vertigineuse, parosmésie, somnolence, bouffée de chaleur, distension abdominale, vomissements, diarrhée, alopecie, hyperhidrose<sup>(5)</sup>, affections cutanées<sup>(6)</sup>, dorsalgie, hémorragie de privation anormale<sup>(7)</sup>, gonflement mammaire, trouble vulvaire<sup>(8)</sup>, pertes vaginales, syndrome prémenstruel, masse du sein<sup>(9)</sup>, trouble anxieux généralisé et crise de panique. <sup>(1)</sup> y compris trouble affectif, détresse émotionnelle et pleurs. <sup>(2)</sup> y compris survenue nocturnes, hyperhidrose et sueur froide. <sup>(3)</sup> y compris sécheresse cutanée, rash et gonflement cutané. <sup>(4)</sup> y compris dermatite et eczéma. <sup>(5)</sup> y compris chloasma et hyperpigmentation cutanée. <sup>(6)</sup> y compris hémorragie de privation anormale, aménorrhée, trouble menstruel, menstruation irrégulière, oligoménorrhée et polyménorrhée. <sup>(7)</sup> y compris ovulation vaginale, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale. <sup>(8)</sup> y compris masse du sein et maladie fibrokystique du sein. <sup>(9)</sup> y compris malaise et diminution de la performance. **Description de certains effets indésirables particuliers** : Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC. Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC : Troubles thrombo-emboliques veineux ; Troubles thrombo-emboliques artériels ; Hypertension ; Tumeurs hépatiques ; Survenue ou aggravation d'affections dorsales ; Association avec l'utilisation de CHC n'est pas claire : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, hépatite gestationnelle, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestasique ; Chloasma ; La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique ; Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angiodème héréditaire ou acquis. La fréquence du diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, cette augmentation reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de CHC reste inconnu. **Interactions** : Les interactions thérapeutiques et/ou un échec de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : La Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ; Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles-Madrou. Site internet : www.nofitruerinfedestable.be ; e-mail : adra@fms.be ; Le 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 WANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 65 / 87 ; e-mail : crpw@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bittbourg, LU 1273 Luxembourg-Hamm, Tél : (+352) 2478 5592 ; e-mail : pharmacovigilance@ms.tlu.lu. Link pour le formulaire : <https://guichet.chuclin.fr/entreprises/sectoriel/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTHORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/121/1547/001-004. **STATUT LÉGAL DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 27/04/2022. **KEDP/DAET/DE/LUX-FR**, date of creation 08/2022, E.R. Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden.





de connaissances de la prise en charge au premier niveau concernant les problèmes d'audition.

La difficulté vient sans doute du fait qu'il y a peu de dépistage. Les enfants naissent à la campagne, à la maison et ils n'ont pas la chance d'être suivis médicalement.

Et dans ces pays, quand on a un enfant qui n'est pas comme les autres, on évite de le montrer... C'est culturel. Et il faut signaler également que les gens pauvres ont difficilement accès à la médecine.

Dany nous explique que les médecins de CDEL ont proposé à l'Hôpital pédiatrique Albert Royer dans lequel ils ont toujours travaillé, de mettre sur pied un projet contre la malentendance infantile au Sénégal. Ce projet a pour but de mettre en place dans cet hôpital un service ORL pédiatrique qui sera bien équipé et qui pourra travailler de façon efficace. Il existait un service ORL mais qui répondait insuffisamment aux besoins de la population.

Dany précise: «*Nous n'allons pas là-bas pour imposer quoi que ce soit. Nous sommes là pour les aider à développer les soins médicaux offerts à leurs patients. C'est pourquoi nous mettons en place ce service ORL qui servira à la prise en charge des enfants qui sont dépistés grâce à des équipes que nous aurons formées. Nous allons organiser un dépistage systématique dans les écoles. Nous allons commencer en novembre par un petit nombre d'écoles*

*à Dakar et étendre nos actions en travaillant ensemble avec le Ministère de l'Éducation et le Ministère de la Santé sénégalais. Il y a déjà des contrôles médicaux dans les écoles mais jamais au niveau des oreilles: nous allons donc nous greffer sur les programmes existants. Les écoles seront averties de notre venue par l'intermédiaire du Ministère de la Santé. Les parents des élèves donneront leur accord pour faire le dépistage et nous orienterons sur base des résultats les enfants qui présentent un problème otologique sévère vers le nouveau service pédiatrique ORL de l'Hôpital Albert Royer. En même temps nous dispenserons des formations aux médecins et étudiants en spécialisation ORL en collaboration avec l'Université Cheikh-Anta Diop de Dakar. Durant notre présence sur place, nous organisons des conférences de formation sur des sujets concrets autour de la prise en charge d'enfants malentendants. Au cours de l'année, nous organisons également des conférences de formations via Internet. Le but est de garantir que la prise en charge des enfants puisse être gérée par des médecins locaux capables de prendre en charge les enfants. Cela commence sur le territoire de Dakar et nous aimerions en faire un programme national. Ce projet a été calculé en théorie sur 3 ans et est co-financé à 80% par la Direction de la Coopération et du Développement Humanitaire au sein du Ministère des Affaires Étrangères; les 20% restants proviennent de fonds propres de notre ONG.»*

## Les missions au Luxembourg

Les missions réalisées à Luxembourg sont des opérations qui ne pourraient avoir lieu dans le pays d'origine des enfants car ces derniers souffrent de pathologies plus graves qui nécessitent des opérations plus délicates et qui réclament des infrastructures et du matériel médicaux plus élaborés.

Dans ce cas, ces enfants séjournent dans des familles d'accueil au Luxem-

bourg. A noter que cette action est bien entendu bénévole.

Durant les dernières années, des enfants venant de Madagascar, du Bénin, du Rwanda, de la République démocratique du Congo, du Sénégal et du Burundi présentant des pathologies complexes ont déjà pu être pris en charge au Grand-Duché de Luxembourg.

## Pour soutenir CDEL

Votre soutien est essentiel pour permettre à CDEL d'apporter les soins spécialisés dont ont besoin les enfants en situation de précarité.

Votre engagement en tant que médecin, paramédical ou en tant que famille d'accueil peut constituer un des maillons indispensables à la longue chaîne de solidarité de l'ONG.

CDEL cherche également des entreprises qui désirent devenir partenaire en s'engageant à soutenir financièrement l'association sur une plus longue durée. Les dons venant des entreprises ou de personnes privées faits en faveur de Chaîne de l'Espoir Luxembourg - ONGD reconnue d'utilité publique - sont fiscalement déductibles dans le cadre prévu par la loi. Une attestation fiscale est envoyée par l'association à chaque donateur.

Dans un souci de parfaite transparence vis-à-vis de ses bienfaiteurs, Chaîne de l'Espoir Luxembourg a adhéré à l'association Don en Confiance Luxembourg. L'exigence de cette asbl, quant au strict respect par ses membres d'un code de bonne conduite, garantit aux donateurs que les fonds reçus seront bien gérés et affectés de manière appropriée. ■

**Pour un virement classique ou un ordre permanent**  
**IBAN LU72 0030 3981 7019 0000**

**[www.chaine-espoir-luxembourg.org](http://www.chaine-espoir-luxembourg.org)**  
**Facebook: Chaîne de l'Espoir Luxembourg**



# Interviews de trois médecins engagés pour Chaîne de l'Espoir Luxembourg

*Nous nous sommes entretenus avec les Docteurs Jerry Kieffer, Kerstin Wagner et Luc Schroeder pour parler de leur expérience au sein de Chaîne de l'Espoir Luxembourg.*

## Jerry Kieffer

*Jerry Kieffer est Président de Chaîne de l'Espoir Luxembourg. Il est Chirurgien pédiatrique à la Kannerklinik du CHL depuis 1995 et plus précisément Chef du service de chirurgie pédiatrique. Il pratique essentiellement de l'orthopédie pédiatrique. Les missions de chirurgie pédiatrique en Jordanie sont financées à 100% par la Direction de la Coopération et du Développement Humanitaire du Ministère des Affaires Etrangères luxembourgeois car elles sont considérées comme aide d'urgence en faveur d'enfants syriens réfugiés en Jordanie (suite à la guerre civile).*

### **Comment a germé l'idée de vous consacrer à Chaîne de l'Espoir Luxembourg?**

C'était un peu un hasard. J'avais déjà fait des missions humanitaires avec Médecins du monde suite au conflit en ex Yougoslavie. J'étais allé au Sénégal, au Mali...

Et en 2016, il y avait sur le site de la Société française d'orthopédie pédiatrique une annonce stipulant qu'on cherchait des chirurgiens pour aller en Jordanie pour La Chaîne de l'Espoir (France).

J'ai fait ma 1<sup>ère</sup> mission en août 2016 et 2-3 semaines avant de partir, Dany

est venue me voir en me parlant de Chaîne de l'Espoir Belgique. Elle souhaitait avec leur soutien créer une association luxembourgeoise similaire. Ça tombait plutôt bien et nous avons fondé Chaîne de l'Espoir Luxembourg en octobre 2016.

Au début, nous avions peu de moyens financiers pour monter des missions en notre nom propre. En Jordanie nous sommes donc partis pendant 3 ans avec «La Chaîne de l'Espoir» (ONG française) sous le drapeau luxembourgeois.

Au fil du temps nous avons réussi à réunir des fonds propres et depuis 2019 nous réalisons les missions nous-



mêmes. Notre première mission à Dakar en mai 2017 a été organisée avec CDE Belgique.

### **Que diriez-vous aux médecins qui vont vous lire pour qu'ils s'engagent également?**

Le problème au Luxembourg est que nous avons peu de chirurgiens pédiatriques! Or le champs d'action de la Chaîne de l'Espoir est généralement limité à la chirurgie des enfants. Mais d'autres jeunes chirurgiens de notre service sont partis en juin de cette année (mission urologique).

Il y a également deux chirurgiens pédiatriques au Kirchberg mais nous ne les avons pas encore contactés.



«Nous gérons notre programme opératoire et ne sommes pas freinés par qui que ce soit.»

### **Au cours de l'année vous partez combien de temps?**

Une mission dure globalement une dizaine de jours durant lesquels nous prenons congé.

Me concernant la coopération prend en charge 6 jours par an pour que je fasse mes missions (congé humanitaire pris en charge par la Direction de la Coopération et du Développement Humanitaire).

### **Combien de fois êtes-vous parti en mission en Jordanie?**

Cette année, cela fera la onzième fois. Dans ma prochaine mission, je vais travailler avec des médecins ou personnel médical qui viennent de l'étranger aussi. Ce sont souvent des anciens internes du CHL (un ancien interne qui travaille à Mayence, une ancienne interne qui travaille à Budapest et une radiologue luxembourgeoise qui travaille à Zurich. J'ai également déjà croisé une ancienne interne en anesthésie qui est à Manchester).

Partir en mission demande de l'organisation car il faut que tous les

membres de la mission arrivent à peu près en même temps. Ce sont Dany de Muyser-Bichler et Fabien Weyders qui gèrent cette intendance.

### **Vous partez parfois pour former des confrères en Jordanie?**

Habituellement nous faisons de petites formations car le but à long terme est que les médecins locaux soient indépendants. En Jordanie cela ne se passe pas du tout comme cela pour une raison spécifique au pays.

Le système de santé jordanien ne s'occupe pas des réfugiés. Les camps de réfugiés sont gérés par le Haut Commissariat aux Réfugiés des Nations Unies (UNHCR). Il y a dans les camps un traitement de base au niveau nutrition, vaccination, médecine générale. Tout le reste est géré par une multitude d'ONGs.

La plupart du temps les hôpitaux universitaires en Jordanie sont gérés par l'armée. Tous les médecins ont un grade militaire et nous ne parvenons pas à entrer dans ces hôpitaux...

De ce fait, pour opérer, nous louons un bloc opératoire dans une clinique

privée pour une semaine. Nous négocions un prix par opération, par patient et nous oeuvrons. Nous amenons notre matériel mais les équipements sur place sont bons et loin d'être basiques.

Cette particularité entraîne que nous n'interagissons pas avec des médecins jordaniens mais de temps en temps avec des médecins syriens ou palestiniens eux-mêmes réfugiés qui nous aident durant les missions.

Ils ont souvent une excellente formation et en plus une expérience de la chirurgie de guerre qui dépasse de loin la nôtre.

### **N'est-il pas compliqué d'opérer en dehors de «son» espace habituel?**

Non. En fait, la chirurgie se pratique de manière identique que nous soyons ici ou dans n'importe quel endroit du monde. En fait, c'est très facile de retrouver ses gestes. Je prends mes propres instruments pour des opérations très spécifiques. Nous emportons aussi avec nous des implants, des petites plaques, des vis etc qui coûtent assez cher et que notre bloc nous fournit. Cela nous permet d'avoir ce dont nous avons besoin.

### **Quelles sont les compétences et qualités essentielles à avoir pour partir en missions?**

Il faut une certaine flexibilité de l'esprit simplement. Certains chirurgiens n'aiment pas sortir de leur cadre, c'est ainsi. Pourtant, il faut avouer qu'il est parfois intéressant de travailler avec des gens qu'on ne connaît pas. Il faut parfois accepter de se «débrouiller» autrement que chez soi mais cela n'a jamais été un problème ou un frein.

Ce qui est agréable aussi c'est que nous ne sommes parasités par rien. Nous gérons notre programme opératoire et ne sommes pas freinés par qui que ce soit.





**Les expériences que vous vivez vous apportent-elles un savoir et des compétences supplémentaires?**

Oui! Et c'est le cas de toutes les personnes qui font ce genre de missions. C'est un réel enrichissement personnel de rencontrer des gens, de travailler avec eux, d'échanger avec des personnes qui ont une autre culture, qui ont un vécu différent du nôtre. En effet, nous ne connaissons pas le contexte de guerre. Et du point de vue médical, me concernant, nous voyons des cas que nous ne voyons plus ici. En missions, nous gérons par exemple énormément de luxations de hanches.

Ce sont des bébés qui ont eu une anomalie de la croissance de hanches déjà in utero... Chez nous les bébés sont examinés à la naissance et si besoin, nous mettons en place des traitements très simples avec de petits appareils.

Le problème en Syrie c'est qu'il n'y a plus de médecins: soit ils sont partis, soit ils ont été tués. Le système médical syrien n'existe plus. Il n'y a plus de système de santé et donc pas de dépistage du tout. Une personne qui

a un cancer en meurt, une personne qui a un problème de thyroïde n'est pas opérée, si quelqu'un fait une crise cardiaque, la personne meurt!

Tout ce volet dépistage qui est fait chez les enfants dans les pays européens ou scandinaves ou ailleurs n'existe pas. Ce qui fait que ces enfants qui ont cette hanche qui n'est pas en place vont marcher en boitant: c'est seulement à ce moment que les parents se rendent compte du problème. S'ils ont la chance de pouvoir fuir en Turquie, au Liban ou en Jordanie dans un camp et s'il y a des programmes d'ONG qui s'occupent de cela, ils seront vus mais tardivement car ils peuvent avoir 4, 5 ou 6 ans. Ce cas de figure n'existe plus chez nous.

Nous nous retrouvons dans des situations que nous pouvions vivre ici il y a 100 ans! Je pratique des opérations en Jordanie que je fais exceptionnellement au Luxembourg. Là-bas, j'en fais 20 sur une semaine donc c'est l'activité d'un hôpital universitaire parisien sur 6 mois...

En Jordanie on entretient des compétences pour lesquelles il nous faudrait des années ici à acquérir. C'est le donnant-donnant de la mission.

**Quel est votre plus beau souvenir? Un enfant qui vous a marqué et pourquoi?**

Tout au début du conflit, nous avons eu deux soeurs syriennes dont l'oncle vivait au Luxembourg. A la base c'était une famille avec père, mère et cinq filles. L'aviation russe est passée par là et les deux gamines se sont retrouvées seules. Une enfant avait des lésions viscérales avec une colostomie et des éclats d'obus un peu partout et la deuxième avait perdu une jambe et elle avait du même côté une fracture ouverte du fémur. Les filles ont été traitées principalement en Turquie et l'oncle est allé les chercher pour les emmener au Luxembourg. Mes collègues ont géré la 1<sup>ère</sup> enfant et moi la gamine qui avait la jambe amputée. A la radio, nous avons vu qu'elle avait aussi les deux hanches luxées de naissance. On avait une concentration sur une enfant de tous les problèmes liés à ce conflit c'est-à-dire la disparition de quasi toute sa famille, les blessures liés aux bombardements et les séquelles de l'absence de dépistage liées au collapsus du système de santé syrien. Une fois son fémur et son moignon guéris, je l'ai opérée des hanches. A présent elle a une dizaine d'années, elle parle couramment luxembourgeois. Elle est mignonne et parfois insolente, très réactive...

Ces enfants, avec leur vécu sont mentalement plus adultes qu'ils ne devraient l'être. Parfois j'essaye de lui parler en arabe et elle se moque de moi! Elle a de l'humour et un sacré tempérament. Elle a été mon «cas» le plus marquant à tous les niveaux. La plupart des enfants soignés en Jordanie, on ne les voit plus. Elle, nous avons pu la suivre et voir son évolution dans un contexte de vie normal. J'avais contacté la Grande Duchesse qui était venue voir Alia un soir de façon privée à l'hôpital. Elle lui avait ramené des jouets et elle lui avait même offert une de ses bagues.

Ce genre d'expérience est très valorisante. ■



## Kerstin Wagner

*Kerstin Wagner oeuvre en qualité de cardiologue pédiatrique au CHL. Elle est Vice-Présidente de Chaîne de l'Espoir Luxembourg.*

### **Parlez-moi de votre parcours et de votre formation**

J'ai fait mes études de médecine et une spécialisation en pédiatrie à Munich, puis j'ai terminé par une formation de 5 ans en Cardiologie Pédiatrique et Cardiologie Foétale à Pittsburgh aux Etats-Unis. Je suis co-opérante en Cardiologie Pédiatrique et Foétale au CHL - Kannerklinik depuis 2000. Ma spécialité est le diagnostic des anomalies cardiaques avant et après la naissance et mon objectif est de les suivre après les interventions. Le but du diagnostic anténatal est de prévoir s'il y a besoin que l'accouchement se fasse dans un centre de chirurgie cardiaque infantile pour pouvoir prendre immédiatement les enfants en charge.

### **Quelques informations**

Il y a dans le monde presque 1% des enfants qui naissent avec une malformation cardiaque et environ 1/3 nécessitent une intervention à coeur ouvert ou par cathétérisme cardiaque.

Le Luxembourg n'a pas de service de chirurgie cardiaque infantile. De ce fait, nous travaillons principalement avec l'équipe du Pr Sluysmans et du Pr Poncelet à l'hôpital Saint-Luc de Bruxelles. Précisons que l'ancien chef de la cardiologie pédiatrique, le Pr Rubay est le Président de Chaîne de l'Espoir Belgique et son épouse en est la Directrice. Leur organisation est notre «chaîne marraine» et c'est par le volet de la cardiologie pédiatrique qu'a été stimulée entre autres la création de Chaîne de l'Espoir Luxembourg.

Nous avons gardé des liens étroits avec le service de chirurgie cardiaque de Saint-Luc pour l'organisation de missions à l'étranger ainsi qu'à l'occasion de la prise en charge d'enfants cardiaques auxquels nous offrons un accueil dans des familles luxembourgeoises. Ces prises en charge sont prévues pour les cas graves, les chirurgies cardiaques urgentes qui ne peuvent pas attendre la prochaine mission sur place. Chaîne de l'Espoir Belgique a deux programmes principaux de chirurgie cardiaque humanitaire et de développe-

ment à Kigali au Rwanda et à Kinshasa et en République démocratique du Congo auxquelles je participe régulièrement. L'association organise une mission d'une semaine dans chaque pays par an. D'autres ONGs y vont également mais malheureusement trop peu. La chirurgie cardiaque est la plus complexe et demande le plus de matériel. Les équipes médicales se composent d'une trentaine de personnes. Nous avons besoin d'anesthésistes spécialisés et de techniciens pour la circulation extra-corporelle, de réanimateurs pour les soins intensifs, d'infirmières spécialisées pour les soins post-opératoires. C'est donc très complexe même si l'on opère que des malformations simples, cela reste des chirurgies lourdes. Les missions durent en général 3 semaines: la 1<sup>ère</sup> semaine est dédiée à la sélection des patients et à la vérification de tout le matériel, la 2<sup>ème</sup> semaine est la semaine des interventions où l'on opère jour et nuit et une équipe doit rester encore une semaine de plus pour surveiller pour les derniers patients opérés lors de la mission.

En novembre prochain, je participerai à une mission à Kinshasa pour sélectionner les enfants qui pourront être opérés lors de la prochaine mission en janvier. Cette sélection sera effectuée avec l'aide des médecins locaux. Elle est difficile à faire car il y a de nombreux enfants qui ont besoin de cette chirurgie. Nous n'opérons que ceux qui ont le plus de chance d'être «fonctionnels» après l'intervention. Nous n'avons que 2 semaines par an pour deux pays qui ont sans doute 1000 enfants par an à opérer! Mais cela n'est malheureusement pas possible.

On peut également se dire qu'il y a aussi des problèmes plus graves que les cardiopathies dans les pays en voie de développement. Beaucoup plus d'enfants meurent encore de gastro-entérites et d'autres pathologies, bénignes chez nous. Alors on peut même se demander pourquoi faire de la chirurgie cardiaque dans de tels pays! Cela est discutable.

Pour moi, il est important d'aller dans ces pays pour l'aspect humanitaire, pour l'individu auquel on apporte une chance d'avoir une vie normale. De plus, la chirurgie cardiaque apporte un *know-how* très important à travers lequel on peut améliorer la prise en charge médicale locale en général, même si cela est excessivement dur et prend beaucoup de temps.

En Afrique, le système de santé comme nous le connaissons n'existe pas. Notre objectif est vraiment de faire bouger et évoluer les choses mais tout est laborieux et très long. En Jordanie c'est tout à fait différent, le système de santé est comparable au nôtre mais il n'est pas accessible aux réfugiés.

### **Lorsque vous partez, l'organisation avec votre travail au CHL et votre vie personnelle n'est pas trop difficile?**

Non ce n'est plus compliqué car à présent mes trois enfants sont adultes.

### **Vous aimez partir et enseigner vos pratiques à vos confrères étrangers?**

J'adore cela. L'aspect pédagogique constitue pour moi un plaisir. J'avais déjà fait cela durant ma formation aux Etats-Unis, j'ai continué de le faire ici au Luxembourg. Nous avons régulièrement des internes qui nous assistent et apprennent beaucoup. Nous faisons des formations spécifiques pour des infirmières donc cela fait partie de mes habitudes de travail.

Mais, je tiens à préciser que nous apprenons aussi en partant à l'étranger. On trouve en Afrique des pathologies que l'on ne voit plus ici et les enfants sont souvent dans un état de décompensation que je n'avais jamais vu et que l'on ne voit même plus dans les livres du siècle dernier.

«On apprend finalement qu'on peut faire beaucoup avec beaucoup moins.»

### **Quelles sont les compétences et qualités essentielles à avoir quand on part en mission?**

Le premier élément est qu'il faut aimer son métier. La compassion est nécessaire également. Nous devons être flexibles et avoir l'esprit ouvert pour apprendre en permanence. Nous ne devons pas aller en mission en se disant qu'on sait tout et que nous sommes meilleurs car nous aussi nous apprenons beaucoup.

Dans ces situations, nous apprenons à nous en sortir avec beaucoup moins de moyens. Souvent, les médecins en Afrique travaillent avec un seul anti-arythmique! Alors que nous, nous avons le choix. On se demande parfois comment ils s'en sortent. On apprend finalement qu'on peut faire beaucoup avec beaucoup moins.

### **Quel est votre plus beau souvenir? Un enfant qui vous a marquée et pourquoi?**

Oui, c'est un garçon qui avait environ 6 ans et qui habitait dans le Nord du Rwanda donc en altitude. Ce petit Benoit avait un problème récurrent de canal artériel ouvert: la connexion entre l'aorte et l'artère pulmonaire ne s'était pas fermée après la naissance. Cette connexion non aboutie était gigantesque. Les enfants qui ont ce problème sont inévitablement très essoufflés et les poumons changent à tel point qu'on ne peut plus rien faire pour eux.

Mais il y a un certain pourcentage d'enfants au Rwanda qui ne développent pas cette hypertension des poumons (cela semble dû à un profil génétique particulier). On découvre des enfants de 5-6 ans qui ont cet immense shunt sans avoir d'hypertension pulmonaire! Benoit était évidemment en déficience cardiaque majeure. A tel point qu'il ne pouvait plus se coucher, il dormait assis à cause du manque d'air. Sa famille était extrêmement pauvre et nous avons trouvé le petit patient dans un état de décompensation que je n'avais jamais vu dans ma vie.

Sa maman ne faisait preuve d'aucune expression faciale, elle semblait indifférente. Visiblement, cet enfant était pour elle perdu et elle semblait déjà avoir renoncé à tout espoir.

Nous avons procédé au cathétérisme et la plus grande prothèse tenait en place! Nous avons prévu de l'opérer au cas où cela ne fonctionnerait pas.

Le lendemain de l'intervention, Benoit était couché dans son lit et n'avait plus du tout de détresse respiratoire. Je n'ai jamais vu un changement si radical et si rapide.

Le changement de comportement de la mère m'a marquée aussi. Elle était près de lui et lui avait mis un nouveau pyjama et elle portait une robe assortie (confectionnée avec le même tissu). C'était sans doute sa façon de montrer son bonheur. Elle était souriante, ce n'était plus la même personne: le monde était sans doute redevenu beau.

Pour nous un canal artériel est un geste tellement simple, c'est une banalité mais ce geste dans ce contexte est devenu spectaculaire. Ce fut ma plus belle expérience. ■

**n° 150**  
Semper  
LUXEMBOURG

**SAVE The DATE**

L'ÉQUIPE DE CHAÎNE DE  
L'ESPOIR LUXEMBOURG  
ET SEMPER LUXEMBOURG  
VOUS INVITENT  
**LE 30 NOVEMBRE**  
À PARTIR DE 19H30...  
**SURVEILLEZ VOTRE BOÎTE  
AUX LETTRES!**

VOIR DETAILS EN PAGE 66 →

OTRIVINE DUO 0,5 MG/ML +  
0,6 MG/ML, SOL. POUR PULVÉRISATION NASALE

CNK:  
2504-405

PP:  
9,07 €



# Otrivine DUO

## 1 spray, 2 actions

Nez bouché + Nez qui coule



Une formule  
unique qui dégage  
le nez bouché et qui  
réduit l'écoulement nasal.

**DENOMINATION DU MEDICAMENT** Otrivine Duo 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml, solution pour pulvérisation nasale. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 ml contient 0,5 mg de chlorhydrate de xylométazoline et 0,6 mg de bromure d'ipratropium. 1 pulvérisation (environ 140 microlitres) contient 70 microgrammes de chlorhydrate de xylométazoline et 84 microgrammes de bromure d'ipratropium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution pour pulvérisation nasale. Solution limpide, incolore. **DONNEES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement symptomatique des congestions nasales accompagnées de rhinorrhée liée à un rhume. **Posologie et mode d'administration** Posologie Adultes: 1 pulvérisation dans chaque narine, maximum 3 fois par jour. Il y a lieu de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre deux doses. Ne pas pratiquer plus de 3 pulvérisations dans chaque narine par jour. La durée du traitement ne devrait pas dépasser 7 jours (voir rubrique 4.4). Ne dépassez pas la dose indiquée. La plus faible dose nécessaire pour atteindre l'efficacité doit être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte. Il est recommandé d'arrêter le traitement lorsque les symptômes se sont atténués, même avant la fin de la durée maximale de traitement de 7 jours, afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4.8). Population pédiatrique: L'utilisation d'Otrivine Duo n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, du fait de données insuffisantes. Gériatrie: Il n'existe qu'une expérience limitée de l'utilisation chez des patients de plus de 70 ans. **Mode d'administration:** Avant la première application, amorcez la pompe en l'actionnant 4 fois. Une fois amorcée, la pompe restera normalement chargée pendant les périodes régulières de traitement quotidien. 1. Mouchez-vous. 2. Tenez le flacon à la verticale avec le pouce sous la base et l'embout entre deux doigts. 3. Penchez-vous légèrement vers l'avant et insérez l'embout dans une narine. 4. Vaporisez et inspirez doucement par le nez en même temps. 5. Répétez cette procédure dans l'autre narine. 6. Nettoyez et séchez l'embout avant de replacer le capuchon juste après utilisation. Si le spray n'est pas éjecté pendant l'actionnement complet, ou si le produit n'a pas été utilisé pendant plus de 6 jours, la pompe devra être réamorcée avec 4 actionnements comme initialement effectué. Si le spray complet n'est pas administré, la dose ne doit pas être répétée. Pour éviter la propagation possible de l'infection, le spray ne doit être utilisé que par une seule personne. Veillez à ne pas vaporiser dans les yeux. **Contre-indications** Otrivine Duo ne doit pas être administré aux enfants en dessous de 18 ans en raison de données insuffisantes. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1. Hypersensibilité à l'atropine ou aux substances similaires à l'atropine comme l'hyoscyamine et la scopolamine. Après des interventions chirurgicales avec pénétration éventuelle de la dure-mère, p.ex. hypophysectomie transphénoïdale ou autres interventions transnasales. Glaucome. Rhinite sèche ou rhinite atrophique. **Effets indésirables Résumé du profil de sécurité.** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une épistaxis, chez 14,8 % des patients, et une sécheresse nasale, chez 11,3 % des patients. Bon nombre des effets indésirables rapportés sont également des symptômes d'un rhume normal. **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables sont répartis par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: Très fréquent (≥1/10) Fréquent (≥1/100, <1/10) Peu fréquent (≥1/1.000, <1/100) Rare (≥1/10.000, <1/1.000) Très rare (<1/10.000) Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Xylométazoline et Ipratropium** Les effets indésirables suivants pour l'association de xylométazoline et d'ipratropium ont été rapportés dans deux études cliniques randomisées et une étude post-commercialisation non interventionnelle avec le produit ainsi que dans le cadre de la surveillance post-commercialisation. Troubles du système immunitaire; Réaction d'hypersensibilité (angio-œdème, éruption, prurit): Très rare. Troubles psychiatriques; Insomnie: Peu fréquent. Troubles du système nerveux; Dysgueusie: Fréquent, Parosmie, tremblements: Peu fréquent. Troubles oculaires; Irritation des yeux, sécheresse oculaire: Peu fréquent, Photopsie: Fréquence indéterminée. Troubles cardiaques; Palpitations, tachycardie: Peu fréquent. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux; Epistaxis: Très fréquent, Congestion nasales, rhinologie; Fréquent, Œdème nasal, dysphonie, douleur oropharyngée, éternuements: Peu fréquent, Rhinorrhée: Rare, Inconfort des sinus paranasaux: Fréquence indéterminée. Troubles gastro-intestinaux; Dyspepsie: Peu fréquent, Dysphagie: Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration; Fatigue, inconfort: Peu fréquent, Inconfort thoracique, soif: Fréquence indéterminée. **Xylométazoline** Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation avec la xylométazoline. Troubles du système nerveux; Maux de tête: Fréquent. Troubles oculaires; Déficience visuelle: Très rare. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux; Sécheresse nasale, inconfort nasal: Fréquent, Epistaxis: Peu fréquent. Troubles gastro-intestinaux; Nausée: Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration; Brûlure au site d'application: Fréquent. **Bromure d'ipratropium** Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir de données obtenues lors d'essais cliniques et de la pharmacovigilance lors de l'utilisation post-approbation du médicament. Troubles du système immunitaire; Réaction anaphylactique, hypersensibilité: Fréquence indéterminée. Troubles du système nerveux; Etourdissements, maux de tête: Fréquent. Troubles oculaires; Œdème cornéen, hyperémie conjonctivale: Peu fréquent, Glaucome, augmentation de la pression intraoculaire, trouble de l'accommodation, vision trouble, vision avec halo, mydriase, douleur oculaire: Fréquence indéterminée. Troubles cardiaques; Tachycardie supra-ventriculaire, palpitations: Peu fréquent, Fibrillation auriculaire: Fréquence indéterminée. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux; Bouche sèche: Fréquent, Nausée: Peu fréquent. Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés; Eruption, urticaire, prurit: Fréquence indéterminée. Troubles rénaux et urinaires; Rétention urinaire: Fréquence indéterminée. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Plusieurs des effets indésirables repris sous la rubrique 'fréquence indéterminée' n'ont été rapportés qu'une seule fois pour le produit dans le cadre d'études cliniques ou ont été rapportés seulement lors de la surveillance post-commercialisation; dès lors, une estimation de la fréquence ne peut être donnée sur la base du nombre actuel de patients traités avec Otrivine Duo. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Pour la Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be). E-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be). Pour le Luxembourg: Courriel: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be). Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy-Hôpitaux de Brabois. Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. Tel: (+33) 3 83 65 60 85 / 87. Fax: (+33) 3 83 65 61 33. E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg. Tel.: (+352) 2478 5592. Fax: (+352) 2479 5615. E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/directions-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v. Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6, B-1300 Wavre NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ BE335273 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION 03.03.2009/ 07.04.2011. 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 05/2021 / 07 / 2021

Remboursement : 80%

Prix public (TVA incluse)

Benzadermine 30 mg/g - 50 mg/g, gel

€ 24,05

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT BENZADERMINE 30 mg-50 mg/g, gel. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE 1 g de gel reconstitué contient 30 mg d'érythromycine et 75 mg peroxyde de benzoyle 70% ce qui correspond à 50 mg du peroxyde de benzoyle anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. FORME PHARMACEUTIQUE Gel. DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques Traitement local de toutes formes d'acné vulgaire. Posologie et mode d'administration Posologie : Débuter le traitement par une application par jour, ensuite augmenter jusqu'à 2 applications par jour, matin et soir. Population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament décrites.

Bien nettoyer et sécher la peau avant l'application du gel. Appliquer une fine couche de gel sur toute la surface affectée. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation. Contre-indications Hypersensibilité au peroxyde de benzoyle, à l'érythromycine, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à un autre antibiotique du groupe des macrolides.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi BENZADERMINE gel est à réserver à l'usage externe. Ne pas avaler. Le gel doit être utilisé dans les 2 mois qui suivent sa préparation par le pharmacien. Lors des premières applications, il convient, pour tester la sensibilité individuelle, d'effectuer un essai sur une surface cutanée réduite. Il convient d'éviter d'appliquer le gel au niveau des yeux, des paupières, des lèvres et de la bouche ou sur une plaie. Si tel était le cas, il est recommandé d'effectuer un lavage soigneux à l'eau. Les radiations solaires intenses et les lampes U.V. sont à éviter en cours de traitement. Avant d'entreprendre un traitement, il convient d'attendre la disparition des signes d'un érythème solaire éventuel. Si des phénomènes d'irritation excessive surviennent, il convient d'interrompre le traitement. Le peroxyde de benzoyle peut décolorer les cheveux ainsi que les tissus colorés. Des phénomènes de résistance croisée avec d'autres antibiotiques du groupe des macrolides ainsi que la clindamycine et la lincomycine peuvent se produire. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Une irritation importante de la peau peut se manifester quand BENZADERMINE gel est utilisé avec d'autres médicaments contre l'acné. Evitez d'appliquer simultanément d'autres produits anti-acnéiques locaux (surtout lorsque ceux-ci ont une action desquamante).

Fertilité, grossesse et allaitement A défaut de données concrètes, la prudence est de rigueur en ce qui concerne l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet. Effets indésirables Affections de la peau et du tissu sous-cutané. Ce médicament peut provoquer de l'irritation caractérisée par une rougeur, une sensation de brûlure, de démangeaisons, une desquamation ou un gonflement. L'augmentation des doses peut accroître ces effets. Si ces irritations sont excessives, il convient d'interrompre le traitement. Les muqueuses et les yeux sont plus particulièrement sensibles à ces effets. La vasodilatation et l'infiltration périvasculaire de lymphocytes sont également possibles avec les gels au peroxyde de benzoyle. Il existe également une possibilité de réaction allergique de contact et une possibilité de photosensibilisation. 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 et e-mail: adr@afmps.be . Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. crpv@chru-nancy.fr ; Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 ; Fax : (+33) 3 83 65 61 33 ; Ou Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg. pharmacovigilance@ms.et.lu ; Tél. : (+352) 247-85592 ; Fax : (+352) 247-95615. Surdosage Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : préparations acnéiques. Code ATC: D10AE51. Le gel BENZADERMINE, composé d'érythromycine (3%) et de peroxyde de benzoyle (5%), est un médicament pour le traitement local de l'acné vulgaire. Mécanisme d'action L'érythromycine est un antibiotique macrolide qui élimine les propionibactéries dans le sébum par action bactériostatique. Il s'ensuit une réduction de la quantité d'acides gras libres au niveau de la surface cutanée ainsi qu'une diminution des facteurs chimiques qui favorisent l'inflammation. Le peroxyde de benzoyle possède des propriétés kératolytiques et exerce une activité antibactérienne contre le Propionibacterium acnes par son pouvoir oxydant. Propriétés pharmacocinétiques Absorption : l'érythromycine n'est pratiquement pas absorbée par voie cutanée. Distribution : le peroxyde de benzoyle traverse rapidement la couche cornée et se transforme en acide benzoïque. On ne détecte ni érythromycine ni peroxyde de benzoyle dans le sérum après application locale cutanée. Élimination : l'acide benzoïque formé est rapidement éliminé dans les urines. Données de sécurité préclinique Sans objet. DONNÉES PHARMACÉUTIQUES Liste des excipients Gel de base : Salicylate de méthyle - Carbomère - Hydroxyde de sodium - Docosate de sodium - Éthanol - Eau purifiée. Flacon de solvant pour l'érythromycine : éthanol (96% v/v). Incompatibilités Sans objet. Durée de conservation Gel non reconstitué : 3 ans. Gel reconstitué : 2 mois. Précautions particulières de conservation Avant reconstitution : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Après reconstitution : A conserver soigneusement au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Nature et contenu de l'emballage extérieur Ce produit est constitué de 3 composants : un pot en polypropylène contenant un gel à 70 % de peroxyde de benzoyle (gel de base), un flacon en polypropylène contenant 800 mg d'érythromycine et une ampoule en verre contenant 3 ml d'éthanol (nécessaire à la reconstitution de BENZADERMINE gel). Précautions particulières d'élimination et de manipulation PRÉPARATION DU GEL BENZADERMINE : 1. Dissoudre l'érythromycine contenue dans le flacon en plastique blanc en y ajoutant les 3 ml d'éthanol (contenus dans l'ampoule en verre « one point cut ». S'assurer de ne pas avoir de liquide dans la tête et le cou de l'ampoule. Pour l'ouvrir, prendre le corps de l'ampoule dans une

# Benzadermine

## 30 mg/g d'érythromycine et 50 mg/g de peroxyde de benzoyle, gel



# Anti-acné

Passion for family health

Trenker laboratoires

main, la tête dans l'autre et disposer le point noir vers soi, entre les deux pouces. Exercer ensuite une pression vers l'arrière pour ouvrir l'ampoule. 2. Reboucher le flacon d'érythromycine et agiter vigoureusement jusqu'à dissolution complète de l'érythromycine (environ 1 minute). 3. Ouvrir le pot de gel et retirer l'opercule scellé sur le corps du pot. 4. Ajouter ensuite la solution en une fois dans le pot de gel, puis mélanger doucement au moyen de la spatule fournie. La consistance du gel change légèrement et passe d'un aspect "huileux" à un aspect plus "consistant" voire "craquelé". Ce phénomène est tout à fait normal. Le mélange doit être poursuivi jusqu'à obtention d'une masse homogène. Après reconstitution, BENZADERMINE gel doit être conservé soigneusement fermé au réfrigérateur (2°C - 8°C) et est stable pendant 2 mois. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ S.A. Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER - Avenue Thomas Edison 32 - BE-1402 Thines MODE DE DÉLIVRANCE Luxembourg: Médicament soumis à prescription médicale. Belgique: Médicament à délivrance libre. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ BENZADERMINE 30 mg-50 mg/g, gel : BE146352. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT A. Date de première autorisation : 23/01/1989. B. Date de renouvellement de l'autorisation : 08/12/2008 DATE DE RÉVISION DU TEXTE 03/2021.



## Luc Schroeder

*Luc Schroeder est médecin ORL au Centre Hospitalier du Nord à Ettelbruck (CHdN) et membre du conseil d'administration de Chaîne de l'Espoir Luxembourg.*

### **Comment avez-vous adhéré à Chaîne de l'Espoir Luxembourg?**

Une amie à moi, Dany de Muysers-Bichler a eu l'idée de fonder une association Chaîne de l'Espoir Luxembourg et elle m'a sollicité tout comme le Dr Kerstin Wagner et le Dr Jerry Kieffer, pour les rejoindre afin de concrétiser ce projet.

Nous avons rapidement trouvé des partenaires pour former un Comité de membres fondateurs avant de bien structurer par la suite notre nouvelle association.

Très rapidement nous avons lancé nos premières missions dont celle qui me concerne au Sénégal. Nous menons cette dernière depuis quelques années

avec Chaîne de l'Espoir Belgique avec laquelle nous travaillons en étroite collaboration. À la demande de nos collègues ORL sénégalais, nous sommes engagés à aider au développement d'un service d'ORL pédiatrique, au sein d'un hôpital d'enfants, l'Hôpital Albert Royer de Dakar.

Dans cet hôpital, Chaîne de l'Espoir Luxembourg est donc missionnée au service d'ORL pédiatrique alors que nos amis belges sont impliqués dans les domaines de l'urologie et de l'orthopédie infantile.

### **Il s'agit d'une mission de développement?**

Oui tout à fait. Il ne s'agit pas d'une mission humanitaire d'urgence mais

plutôt d'un projet de développement dans un des seuls hôpitaux pédiatriques du pays dans lequel il y a des besoins de développement immenses.

Cet hôpital qui est situé à Dakar même, non loin de l'Hôpital Universitaire a par ailleurs vocation à former de jeunes médecins dans le cadre de leur formation spécialisée, ce qui nous permet de participer activement à la formation de ces jeunes médecins, aussi bien du point de vue théorique que pratique lors de nos activités chirurgicales au cours de nos missions.

Notre collaboration médicale se base sur un échange de connaissances avec les médecins en formation et les médecins spécialistes déjà formés, dans un climat très collégial d'égal à égal.

Notre ambition commune est celle de créer ensemble un service d'ORL pédiatrique de référence pour le Sénégal, en leur apportant ce dont ils ont besoin pour se développer.

### **Il y a donc de gros besoins en ORL pédiatrique à Dakar?**

Les pathologies ORL représentent une partie non négligeable des maladies pédiatriques et le besoin d'avoir un service spécialisé performant est une nécessité dans ce pays pauvre dont la population est très jeune, avec une moyenne d'âge de 19 ans.

Beaucoup d'enfants n'ont hélas pas accès aux soins médicaux ce qui augmente le nombre et la gravité des maladies que nous retrouvons ici.

### **Combien de fois êtes-vous parti en mission?**

Depuis la création de la CDEL j'ai réalisé 4 missions.

A l'avenir je compte partir 2 fois par an au moins au cours des trois prochaines années.

### **Lorsque vous partez en mission à Dakar, vous savez précisément tout ce que vous aurez à gérer sur place?**

Oui, nos missions sont bien organisées à la fois par l'équipe médicale sur place qui organise le recrutement des enfants à opérer et grâce à l'aide de notre partenaire local, qui est une ONG sénégalaise. Je suis ainsi informé des pathologies à traiter, ce qui me permet de juger de l'indication opératoire et de vérifier si je suis bien en mesure de pouvoir opérer ces enfants. Tout doit être organisé à l'avance avec notre bureau à Luxembourg pour pouvoir optimiser au mieux le temps dont nous disposons lors de la mission et pour opérer les enfants dans les meilleures conditions.

### **Pouvez-vous opérer tous les enfants de la liste?**

Pas forcément toujours, d'où la nécessité de connaître les dossiers et de voir les enfants en phase préopératoire. Un petit garçon m'avait été présenté lors d'une mission avec de graves cicatrices au visage après une morsure d'animal. Ces blessures avaient de graves conséquences fonctionnelles. Nous avons opté pour une prise en charge de l'enfant au Luxembourg afin de le soigner au mieux par une équipe chirurgicale pluridisciplinaire. On m'avait également présenté le dossier d'une petite fille malentendante originaire du Congo, victime d'une malformation des deux oreilles, source de surinfections graves d'un côté, dont la prise en charge a nécessité un équipement chirurgical performant (microscope opératoire, neuro-monitoring). Nous avons là aussi préféré traiter l'enfant au Luxembourg et j'ai pu opérer cette petite fille au Centre Hospitalier du Nord d'Ettelbrück. Nous avons profité de son séjour au Luxembourg pour lui procurer un appareillage auditif adapté à son handicap. Durant son séjour elle a bénéficié d'une prise en charge extraordinaire

par sa famille d'accueil, ce qui a considérablement contribué au développement de l'enfant et à ses résultats scolaires ultérieurs.

### **Sur place à Dakar, avez-vous des partenaires?**

Oui, nous avons une ONG qui est notre partenaire sur place. On ne peut faire de la médecine humanitaire efficace que si l'on a sur des partenaires locaux fiables en charge de la préparation des missions et du suivi ultérieur. Ces partenaires assurent par ailleurs la continuité après les missions. Nous avons la chance d'avoir une ONG partenaire à Dakar extrêmement fiable. Cette association a été créée par un médecin très expérimenté et introduit dans le milieu de la santé au Sénégal et elle est dirigée par une directrice d'une grande efficacité.

### **Le développement d'un service en Afrique est-il simple?**

Le résultat de nos efforts est bien visible mais comme nous sommes des gens impatientes et pressés nous avons toujours l'impression que tout cela ne va pas assez vite. Pour dynamiser notre action nous avons décidé de lancer en parallèle un projet pilote pour la «lutte contre la malentendance au Sénégal». Ce projet est soutenu par le Ministère de la Coopération luxembourgeoise et se déroule sur une période de 3 ans. Il comporte la mise en place d'un système de dépistage de la malentendance dans les écoles préscolaires et élémentaires suivi de la prise en charge spécifique des enfants atteints de malentendance au sein du service ORL que nous aurons structuré de telle manière à ce qu'il soit opérationnel avant la fin de cette année. La malentendance étant un handicap majeur à travers le monde, notre projet a été accueilli très favorablement par les autorités ministérielles concernées de l'État du Sénégal.

Pour parvenir aux résultats que nous

nous sommes fixés, nous mettons en place un programme de formation en audiométrie via visioconférence du personnel du service, enseignement qui sera finalisé en présentiel lors de notre mission en novembre 2022. Cette formation sera assurée par une équipe d'audiologues et d'audioprothésistes très motivés par le projet. Ainsi, un ami audioprothésiste m'accompagnera lors de la prochaine mission.

A l'heure actuelle nous participons activement avec nos partenaires à la reconstruction d'un nouveau quartier opératoire qui doit remplacer les anciennes structures délabrées afin de pouvoir fournir les soins chirurgicaux indispensables aux petits patients à la fois pour l'ORL et pour toutes les autres spécialités chirurgicales infantiles de cet hôpital pédiatrique de référence.

### **Parlez-nous du volet formations...**

La formation est un élément auquel nous tenons énormément et elle occupe une partie importante du programme au cours de nos missions au bénéfice du personnel soignant et médical. Ainsi, à côté de la formation des jeunes internes du service, des séminaires sont organisés avec les jeunes médecins ORL en formation à la faculté de médecine de Dakar. L'enseignement et la formation constituent un pilier solidement ancré dans les statuts de Chaîne de l'Espoir Luxembourg. Notre projet de la lutte contre la malentendance a débuté en janvier 2022 et au fur et à mesure de nos avancées, nous réglerons progressivement les détails techniques et organisationnels du projet en question et du service d'ORL. Nous espérons au terme de ces trois années que durera le projet pilote pouvoir étendre cette lutte contre la malentendance à d'autres territoires du Sénégal par un effet multiplicateur en créant de nouvelles petites entités qui reprendront notre modèle pour en faire bénéficier un maximum d'enfants sénégalais. ■

## Jusqu'à 88 polluants différents trouvés dans les cheveux des enfants luxembourgeois

*Malgré les risques sanitaires bien documentés que pose le contact avec des polluants chimiques pendant l'enfance, l'exposition chimique des enfants n'a pas encore été explorée et définie de manière appropriée. Dans cette étude entièrement luxembourgeoise, le professeur Brice Appenzeller, du Luxembourg Institute of Health, a non seulement utilisé l'analyse des cheveux pour révéler la multitude de polluants auxquels les enfants sont régulièrement exposés, mais il a également distingué leurs sources primaires dans le but d'établir des mesures préventives qui limiteraient la proximité des enfants avec ces substances dangereuses.*

### **Les enfants: une catégorie vulnérable**

La physiologie et le comportement spécifiques des enfants les rendent particulièrement vulnérables à l'exposition chimique, avec de multiples effets négatifs sur leur santé. Entre autres, l'exposition aux polluants chimiques chez les enfants a été associée à des maladies neurologiques, des problèmes de développement, des perturbations hormonales, des troubles respiratoires et cardiovascu-

laire, des cancers et l'obésité. Pourtant, les effets complets de l'exposition chimique chez les enfants restent mal définis, car la plupart des études épidémiologiques explorant ces aspects ont été menées sur des populations adultes. Comme l'explique le professeur Brice Appenzeller, chef de groupe de l'unité de recherche en biosurveillance humaine du Luxembourg Institute of Health: «Les effets de l'exposition aux produits chimiques chez les enfants peuvent différer fortement de ceux des adultes en raison

de leurs différences comportementales et physiologiques. Bien que les enfants soient plus petits, leur rapport surface/volume est trois fois plus élevé que chez les adultes, ils ont des périodes de croissance rapide et ils ont tendance à consommer plus de nourriture par unité de poids que les adultes.»

Dans l'espoir d'aider à définir des mesures de prévention plus efficaces spécifiquement destinées aux enfants, l'équipe du professeur Appenzeller a cherché à mieux comprendre les polluants chimiques auxquels les enfants étaient exposés. L'étude entièrement luxembourgeoise a recueilli des échantillons de cheveux auprès de 256 enfants résidents âgés de moins de 13

«La physiologie et le comportement spécifiques des enfants les rendent particulièrement vulnérables à l'exposition chimique, avec de multiples effets négatifs sur leur santé.»

ans. Les échantillons ont été testés pour 153 composés, y compris des pesticides et d'autres produits chimiques trouvés dans la fabrication comme les biphényles polychlorés (BPC), le décabromodiphényléther (DeBDE) et les bisphénols. Un questionnaire a été utilisé pour recueillir des informations sur le mode de vie des enfants, notamment pour savoir s'ils avaient des animaux domestiques à la maison, où ils vivaient et ce qu'ils mangeaient.

## Une exposition à multiples polluants, y compris des substances interdites depuis des années

«La présente étude démontre que les enfants sont exposés simultanément à de multiples polluants appartenant à différentes classes chimiques», a souligné Alba Iglesias-González, première auteure de l'étude. En effet, les résultats ont montré que chaque enfant avait une médiane de 61 composés dans ses cheveux, allant de 29 à 88 par échantillon. La concentration la plus élevée était celle du bisphénol A (BPA), couramment utilisé dans la fabrication des plastiques, qui a été observée à 133,6 pg/mg. Bien que les polluants organiques persistants soient interdits en Europe depuis plus de 20 ans, ils ont été trouvés dans plus de la moitié des échantillons, ce qui suggère que le fort passé industriel du Luxembourg, combiné à la longue durée de dégradation de ces produits chimiques, pourrait être à l'origine d'une exposition continue chez les enfants. Des pesticides ont également été fréquemment détectés dans tous les échantillons.

Il est intéressant de noter que l'exposition aux polluants est plus élevée chez les jeunes, et que les garçons sont plus exposés aux pesticides non persistants que les filles. On soupçonne que cela est dû au dimorphisme physiologique et comportemental entre les sexes. En outre, les enfants ayant une ali-

«Il est intéressant de noter que l'exposition aux polluants est plus élevée chez les jeunes, et que les garçons sont plus exposés aux pesticides non persistants que les filles.»

mentation essentiellement biologique présentaient une concentration significativement plus faible de 17 types de polluants dans leurs cheveux. Le fait que les enfants vivent dans des zones urbaines ou rurales a eu une incidence sur le type de polluant auquel ils étaient exposés, plutôt que sur la quantité. Parallèlement, il a été constaté que la présence d'animaux domestiques à la maison exposait les enfants aux produits chimiques présents dans les antiparasitaires appliqués sur les animaux, ces derniers présentant des risques tels que des réactions oculaires, cutanées et respiratoires, même en cas d'exposition de courte durée. Sur les 153 composés testés, seuls 17 polluants n'ont été détectés dans aucun échantillon.

## Une étude novatrice qui vise à améliorer les mesures de protection des enfants contre l'exposition à la pollution

«Le grand nombre de polluants détectés démontre que, comme les adultes, les enfants sont soumis à une exposition simultanée à de multiples polluants issus de différentes familles chimiques», conclut le professeur Appenzeller. «Les résultats obtenus ici jettent les bases d'autres investigations visant à mieux comprendre la contribution des différentes sources d'exposition aux polluants chez les enfants. En outre, le présent travail donne des indications sur l'identification des facteurs d'exposition et suggère des possibilités d'interventions visant à la réduire.»

Cette étude pionnière était la première du genre à étudier l'exposome chimique des enfants (la somme de ce

à quoi les enfants sont exposés au fil du temps) et les facteurs d'exposition au moyen de l'analyse des cheveux au Luxembourg. Les cheveux sont capables de stocker les substances chimiques mères et les métabolites pendant de plus longues périodes que l'urine et le sang, ce qui les rend particulièrement adaptés à l'étude de l'exposition chronique aux polluants. En plus de révéler la multitude de polluants auxquels les enfants sont exposés, cette étude a confirmé la pertinence de l'analyse des cheveux pour révéler l'exposition, posant ainsi les bases d'autres recherches visant à améliorer la compréhension des facteurs d'exposition chimique chez les enfants.

L'analyse complète et les résultats ont été récemment publiés dans la revue de premier plan *Environment International* sous le titre complet: «*Investigating children's chemical exposome - Description and possible determinants of exposure in the region of Luxembourg based on hair analysis*».

## Financement et collaborations

L'étude a bénéficié du soutien de la Fondation KriibsKrank Kanner, et a été conjointement financée par le Ministère de l'Agriculture du Luxembourg. ■

## Contact scientifique

Brice Appenzeller, PhD, ADR  
Professeur associé à l'Université du Luxembourg  
Chef de groupe, Unité de recherche en biosurveillance humaine  
Département de la santé de précision  
Luxembourg Institute of Health  
Courriel : Brice.Appenzeller@lih.lu

START XTANDI™ TO EXTEND SURVIVAL\*\*



**XTANDI™**  
has proven efficacy and safety in  
**mHSPC\*, high-risk nmCRPC  
and mCRPC<sup>1</sup>**

**ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Xtandi - 80 mg film-coated tablets **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 40 mg of enzalutamide. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 80 mg of enzalutamide. For the full list of excipients, see section 6.1.3. **PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet, Xtandi - 40 mg film-coated tablets Yellow round - film-coated tablets, debossed with E 40. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Yellow oval - film-coated tablets, debossed with E 80. **4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications** Xtandi is indicated for: - the treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (see section 5.1), - the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (see section 5.1), - the treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated (see section 5.1), - the treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy. **4.2 Posology and method of administration** Treatment with enzalutamide should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the medical treatment of prostate cancer. **Posology** The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg film-coated tablets or two 80 mg film-coated tablets) as a single oral daily dose. Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated. If a patient misses taking Xtandi at the usual time, the prescribed dose should be taken as close as possible to the usual time. If a patient misses a dose for a whole day, treatment should be resumed the following day with the usual daily dose. If a patient experiences a ≥ Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction, dosing should be withheld for one week or until symptoms improve to ≤ Grade 2, then resumed at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg) if warranted. **Concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors** The concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, the dose of enzalutamide should be reduced to 80 mg once daily. If co-administration of the strong CYP2C8 inhibitor is discontinued, the enzalutamide dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor (see section 4.5). **Elderly** No dose adjustment is necessary for elderly patients (see sections 5.1 and 5.2). **Hepatic impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C, respectively). An increased half-life of enzalutamide has however been observed in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). **Renal impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Caution is advised in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see section 4.4). **Paediatric population** There is no relevant use of enzalutamide in the paediatric population in the indication of treatment of adult men with CRPC and mHSPC. Method of administration Xtandi is for oral use. The film-coated tablets should not be cut, crushed or chewed but should be swallowed whole with water, and can be taken with or without food. **4.3 Contraindications** Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1. Women who are or may become pregnant (see sections 4.6 and 6.6). **4.4 Special warnings and precautions for use** Risk of seizure Use of enzalutamide has been associated with seizure (see section 4.8). The decision to continue treatment in patients who develop seizures should be taken case by case. Posterior reversible encephalopathy syndrome There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving Xtandi (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinuation of Xtandi in patients who develop PRES is recommended. **Second Primary Malignancies** Cases of second primary malignancies have been reported in patients treated with enzalutamide in clinical studies. In phase 3 clinical studies, the most frequently reported events in enzalutamide treated patients, and greater than placebo, were bladder cancer (0.3%), adenocarcinoma of the colon (0.2%), transitional cell carcinoma (0.2%) and bladder transitional cell carcinoma (0.1%). Patients should be advised to promptly seek the attention of their physician if they notice signs of gastrointestinal bleeding, macroscopic haematuria, or other symptoms such as dysuria or urinary urgency develop during treatment with enzalutamide. **Concomitant use with other medicinal products** Enzalutamide is a potent enzyme inducer and may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A review of concomitant medicinal products should therefore be conducted when initiating enzalutamide treatment. Concomitant use of enzalutamide with medicinal products that are sensitive substrates of many metabolising enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if their therapeutic effect is of large importance to the patient, and if dose adjustments cannot easily be performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations. Co-administration with warfarin and coumarin-like anticoagulants should be avoided. If Xtandi is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted (see section 4.5). **Renal impairment** Caution is required in patients with severe renal impairment as enzalutamide has not been studied in this patient population. **Severe hepatic impairment** An increased half-life of enzalutamide has been observed in patients with severe hepatic impairment, possibly related to increased tissue distribution. The clinical relevance of this observation remains unknown. A prolonged time to reach steady state concentrations is however anticipated, and the time to maximum pharmacological effect as well as time for onset and decline of enzyme induction (see section 4.5) may be increased. **Recent cardiovascular disease** The phase 3 studies excluded patients with recent myocardial infarction (in the past 6 months) or unstable angina (in the past 3 months), New York Heart Association Class (NYHA) III or IV heart failure except if Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) > 45%, bradycardia or uncontrolled hypertension. This should be taken into account if Xtandi is prescribed in these patients. **Androgen deprivation therapy** may prolong the QT interval in patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating Xtandi. **Use with chemotherapy** The safety and efficacy of concomitant use of Xtandi with cytotoxic chemotherapy has not been established. Co-administration of enzalutamide has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of intravenous docetaxel (see section 4.5); however, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be excluded. **Hypersensitivity reactions** Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, rash, or face, tongue, lip, or pharyngeal oedema, have been observed with enzalutamide (see section 4.8). Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) have been reported with enzalutamide. At the time of prescription patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. Excipients This medicine contains less than 1 mmol sodium (less than 23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'. **4.8 Undesirable effects** Summary of the safety profile The most common adverse reactions are asthenia/fatigue, hot flush, hypertension, fractures, and fall. Other important adverse reactions include ischaemic heart disease and seizure. Seizure occurred in 0.5% of enzalutamide-treated patients, 0.2% of placebo-treated patients and 0.3% in bicalutamide-treated patients. Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome have been reported in enzalutamide-treated patients (see section 4.4). **Tabulated list of adverse reactions** Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: 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. **Table 1: Adverse reactions identified in controlled clinical trials and post-marketing**

MedDRA System organ class	Adverse reaction and frequency
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon: leucopenia, neutropenia Not known: thrombocytopenia
Immune system disorders	Not known: face oedema, tongue oedema, lip oedema, pharyngeal oedema
Psychiatric disorders	Common: anxiety Uncommon: visual hallucination
Nervous system disorders	Common: headache, memory impairment, amnesia, disturbance in attention, dysgeusia, restless legs syndrome Uncommon: cognitive disorder, seizure <sup>†</sup> Not known: posterior reversible encephalopathy syndrome
Cardiac disorders	Common: ischaemic heart disease <sup>†</sup> Not known: QT-prolongation (see sections 4.4 and 4.5)
Vascular disorders	Very common: hot flush, hypertension
Gastrointestinal disorders	Not known: nausea, vomiting, diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: dry skin, pruritus Not known: erythema multiforme, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common: fractures <sup>†</sup> Not known: myalgia, muscle spasms, muscular weakness, back pain
Reproductive system and breast disorder	Common: gynaecomastia
General disorders and administration site conditions	Very common: asthenia, fatigue
Injury, poisoning and procedural complications	Very common: fall

<sup>†</sup>Spontaneous reports from post-marketing experience. <sup>‡</sup>As evaluated by narrow SMOs of 'Convulsions' including convulsion, grand mal convulsion, complex partial seizures, partial seizures, and status epilepticus. This includes rare cases of seizure with complications leading to death. <sup>††</sup>As evaluated by narrow SMOs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischaemic Heart Disease' including the following preferred terms observed in at least two patients in randomized placebo-controlled phase 3 studies: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarctions, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery. <sup>†††</sup>Includes all preferred terms with the word 'fracture' in bones. **Description of selected adverse reactions** Seizure In controlled clinical studies, 24 patients (0.5%) experienced a seizure out of 4403 patients treated with a daily dose of 160 mg enzalutamide, whereas four patients (0.2%) receiving placebo and one patient (0.3%) receiving bicalutamide, experienced a seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. In the controlled clinical studies, patients with prior seizure or risk factors for seizure were excluded. In the 9785-CL-0403 (JUPWARD) single-arm trial to assess incidence of seizure in patients with predisposing factors for seizure (whereof 1.6% had a history of seizures), 8 of 366 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median duration of treatment was 9.3 months. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known but could be related to data from *in vitro* studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel. **Ischaemic Heart Disease** In randomised placebo-controlled clinical studies, ischaemic heart disease occurred in 3.9% of patients treated with enzalutamide plus ADT compared to 1.5% patients treated with placebo plus ADT. Fifteen (0.4%) patients treated with enzalutamide and 2 (0.1%) patients treated with placebo had an ischaemic heart disease event that led to death. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **België/Belgique** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten/ Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Afdeling Vigilantie / Division Vigilance Galilée/avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL/BRUXELLES Postbus/ Boîte Postale 97 1000 BRUSSEL/BRUXELLES Madou Website/Site internet: [www.enbivwerkingnederland.be](http://www.enbivwerkingnederland.be)/[www.notifierneffetindesirable.be](http://www.notifierneffetindesirable.be) e-mail: [adr@ago.be](mailto:adr@ago.be) **Luxembourg/Luxemburg** 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](mailto: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.edat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.edat.lu) Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden The Netherlands **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/13/846/002 (film-coated tablet 40 mg) EU/1/13/846/003 (film-coated tablet 80 mg) **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT 05/2022** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **Delivery Status:** subject to medical prescription.

\*: in combination with androgen deprivation therapy; \*\* vs ADT + placebo in high-risk nmCRPC<sup>2</sup> and mCRPC<sup>3</sup>; vs ADT + placebo in mHSPC supported by ARCHES data<sup>4</sup>; vs ADT + NSAA in mHSPC supported by ENZAMET data<sup>5</sup>.

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

1. SmPC XTANDI™ 05/2022; 2. Sternberg ON et al. N Engl J Med 2020; 382: 2197–20; 3. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151–54; 4. Armstrong AJ, et al. J Clin Oncol 2022;40(15):1616-22; 5. Davis ID et al. N Engl J Med 2019; 381(2): 121–31.

Astellas and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Inc.  
R.E.N.-van Hassel, Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands.  
XTD\_2022\_0088\_BE/Last Update July 2022

# Heurteloup et sa sangsue artificielle

*La saignée est une technique médicale «vieuse comme le monde». L'ouverture volontaire d'une veine périphérique remonte à l'Égypte ancienne. Selon Pline l'Ancien, les Égyptiens s'étaient inspiré des hippopotames du Nil, qui, après avoir consommé une nourriture trop abondante, se frottaient les jambes contre les joncs du Nil et ne cessaient pas avant d'avoir provoqué un saignement – une idée qui allait se transmettre au monde grec et romain.*

Dr Henri Kugener

Au cours du 19<sup>ème</sup> siècle, par suite des abus et la consommation exagérée des sangsues, une pénurie commença à se faire remarquer sur les marchés européens - la raison pour laquelle une série de bricoleurs se mirent à développer des sangsues artificielles. Parmi eux un certain Heurteloup.

Charles Louis Stanislas Heurteloup naquit à Paris le 16 février 1793, fils du médecin militaire, l'inspecteur général du service de santé Nicolas Heurteloup (1750-1812). Il était le successeur au titre de baron accordé à son père.

Il étudia la médecine à Paris, où il obtint son diplôme en 1823. Il est reconnu pour avoir amélioré les instruments utilisés dans la lithotritie. A Paris, il avait pour antagonistes les lithotritistes Jean Civiale (1792-1867) et Jean-Jacques-Joseph Leroy d'Etiolles (1798-1860). En 1829, il se rendait en Angleterre, où il exécuta la première lithotritie du pays. A Londres il publia ses «*Principes de lithotritie*» (1831).

Dans les années 1840 Heurteloup inventa une «*sangsue artificielle*», un



Fig. 177. — Heurteloup, 1793-1864 (Photographie Trinquart).

appareil utilisé pour saigner les régions sensibles autour des yeux: pour traiter l'iridocyclite on appliquait ou 6 à 10 sangsues vivantes sur la tempe ou un «*Heurteloup*».

Son instrument se composait de deux parties principales: d'un scarificateur et d'une pompe destinée à faire le vide.

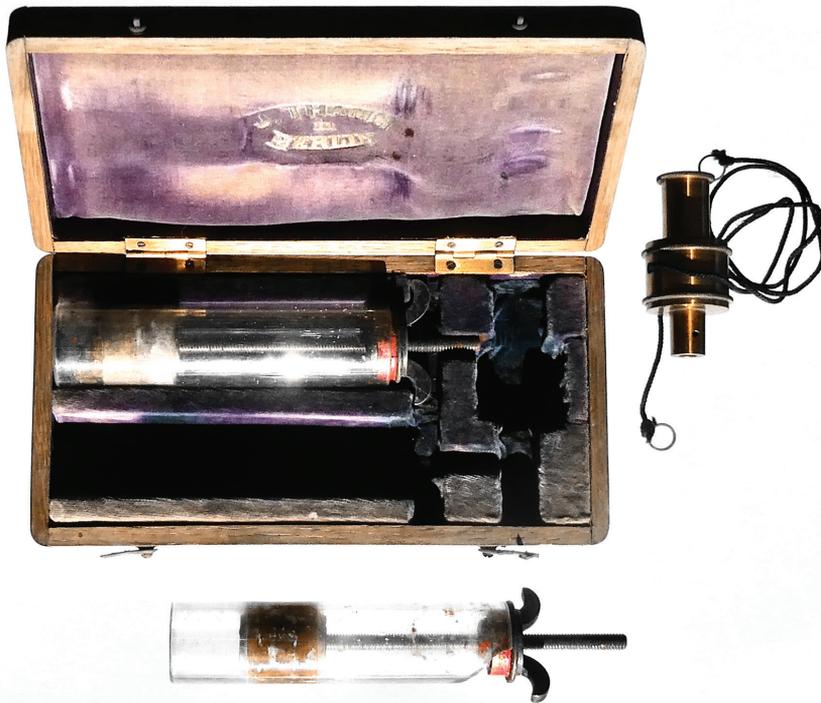
- au centre du scarificateur se trouvait une lame en forme d'un emporte-pièce, montée sur un tube et fixé à l'aide d'une vis dans une coulisse. Cette lame était mise en mouvement à l'aide d'une ganse ou

cordelette et incisait dans la peau une plaie de 5 mm de diamètre.

- un bouchon dans un cylindre de cristal remplissait le rôle de piston, et était mû à l'aide d'un pas de vis.

Heurteloup est mort en octobre 1864 - son petit appareil lui survécut de deux générations: «*Il est des régions où l'on ne peut appliquer les ventouses telles que nous venons de les décrire; au pourtour de l'oeil par exemple, à la région temporale, la surface que présentent les téguments est par trop limitée. Aussi Heurteloup a-t-il imaginé un instrument ingénieux dont l'usage est surtout préconisé pour le traitement des maladies des yeux. C'est un instrument dans lequel se trouvent réunis un scarificateur, une ventouse et une pompe aspirante. Cet appareil se compose d'un petit cylindre aigu contenant une lancette qui est mise en mouvement par une ficelle, ou mieux, par un ressort, et d'un vase cylindrique creux muni d'un piston mu par une vis. Quand on se sert de cet appareil, on fait manoeuvrer le piston lentement, au fur et à mesure que le sang monte dans le corps de pompe. Quand on fait le vide trop rapidement sur la blessure, les bords du cylindre compriment les lèvres de la plaie au point de s'opposer complètement à l'écoulement du sang*». (Charles T. Hunter, Petite chirurgie p.37, dans: Encyclopédie internationale de Chirurgie, Paris 1883) - Hunter (1843-1884) était professeur d'anatomie à

«*Au cours du 19<sup>ème</sup> siècle, par suite des abus et la consommation exagérée des sangsues, une pénurie commença à se faire remarquer sur les marchés européens - la raison pour laquelle une série de bricoleurs se mirent à développer des sangsues artificielles.*»



l'université de Pennsylvanie et chirurgien de l'Episcopal Hospital de Philadelphie.

„Die Blutentziehung nach Heurteloup geschieht schneller und kann gut dosirt werden; auch wird eine grössere Hautpartie, ähnlich wie beim Schröpfkopf, hyperämisiert“ (H. Schmidt-Rimpler, Augenheilkunde und Ophthalmoskopie, Berlin 1894) - un traitement rapide, d'un dosage facile.

Un traitement qui n'avait pas que des amis, hélas. Lisez cette remarque acridulée: „Der künstliche Blutegel, dessen Glas-Cylinder 30 Gramm fasst, (eine Erfindung von Heurteloup zu Paris 1840,) ist bei vielen Aerzten beliebt gegen die inneren Augen-Entzündungen. Die einzig sichere Wirkung... besteht in den häßlichen Narben der Schläfenhaut“ (Hirschberg, Geschichte der Augenheilkunde in der Neuzeit, 1899 p.72) - l'effet le plus constant du traitement étaient les vilaines cicatrices au niveau de la tempe.

Notre Heurteloup a été fait resp. vendu par la société J. Thamm sise à Berlin Charitéstraße 4 (Communal-Blatt

der Haupt- und Residenz-Stadt Berlin, Ausgabe 1876) et Karlstraße 14 (Stacke, Indicationen, betreffend die

Excision von Hammer und Amboss, Arch. f. Ohrenheilk. 31, 201-215, 1891).

De cette firme le catalogue „Illustrirtes Preis-Verzeichniss der gebräuchlichsten medicinisch-chirurgischen Instrumente, Klinik- und Krankenhaus-Ausstattungen, sowie Krankenpflege-Artikel, Bandagen, orthopädischen Maschinen und künstlichen Glieder, Band 9, 1893“.

Après la première guerre mondiale l'appareil n'était plus guère en usage: „Neben den örtlichen Blutentziehungen haben früher auch die Blutentziehungen an der Schläfe, entweder mit Blutegeln oder dem Heurteloup, eine gewisse Rolle gespielt. Sie werden jetzt wohl nur noch selten angewendet“ (Ernst Franke, Die augenärztliche Therapie, Berlin 1924 p.70) - l'auteur parle de «früher», le traitement était passé de mode. ■

Januvia®  
(sitagliptine, MSD)

Janumet®  
(sitagliptine/metformine, MSD)

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

## Mont Cervin Palace: un hôtel et un village en parfaite harmonie

*Aventures au pied des glaciers, sur de verts pâturages ou au bord de lacs de montagne idylliques. L'air pur... La chaude lumière émanant des fenêtres du Mont Cervin Palace au crépuscule. Dès le seuil franchi, une douce chaleur caresse nos visages. Et là, pas de manières ni de formule toute faite: l'hospitalité au naturel. Un sourire authentique vous accueille.*

Le Mont Cervin Palace et Zermatt sont unis par un lien unique qui ne cesse de grandir depuis plus de 160 ans. Aucune voiture ne vient perturber la quiétude, l'air pur et l'idylle alpine de cet écrin intimiste. On emprunte la rue de la Gare, on traverse le romantique cœur historique du village et nous voilà à deux pas d'une nature enchanteuse. Sous le regard protecteur du Cervin.

### Le paradis des gourmands

Spécialités régionales, saveurs internationales et classiques célèbres: au *Mont Cervin Palace*, il y a le choix. Leur exigence c'est l'excellence. Les meilleurs ingrédients, une cuisine primée, des vins raffinés - et un service, qui fait la part belle aux assiettes et aux verres. Il faut en profiter! Les accords mets-vins, ils savent faire à la perfection.

Vous avez le choix entre le grill Le Cervin et le restaurant. Côté bar, le Joseph's bar & Terrace se pare d'une élégance incroyable avec sa musique «live» et ses cocktails raffinés. Service du thé l'après-midi, sélection de snacks jusqu'après minuit et lounge

confortable pour les fumeurs. Il y en a pour tous les goûts.

Pour une soirée spéciale ou très spéciale, le room service est prévu pour le service en chambre. On vous servira des mets chauds ou froids de 7 à 23h. Et si besoin, des repas rapides sont servis toute la nuit.

### Le Spa Nescens Zermatt

Une eau limpide qui reflète l'impressionnante architecture du plafond. La baie vitrée laisse pénétrer cette luminosité si particulière, caractéristique des régions montagneuses. D'un mouvement de brasse, vous voilà à l'extérieur, respirant l'air pur des Alpes. Le temps de s'accorder ensuite un soin ou de s'attarder au sauna.

### Comment faire son choix?

Vous préférez le confort douillet dans un Chalet Style? Ou l'élégance au Alpine Style? Tout est question de goût. De toutes façons, toutes les chambres du Mont Cervin Palace sont aménagées avec le même niveau de confort et un sens aigu du détail. Elles offrent



une vue grandiose sur le Cervin ou les sommets enneigés.

### Avis des clients

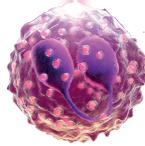
Les clients disent de cet endroit qu'il offre le confort absolu d'un palace sans les chichis qui vont avec en général. Le personnel très professionnel est aux petits soins. ■

**Mont Cervin Palace - Bahnhofstrasse 31 - 3920 Zermatt, VS, Suisse - Infos au +41 27 966 88 88**

**Fasenra**<sup>®</sup>  
(benralizumab) Subcutaneous  
Injection 30 mg  
AIMS FOR ZERO EXACERBATION AND OCS\*



# BRING ZER to LIFE



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

**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.** Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie. Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Seringue préremplie. Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab\* dans 1 mL. Stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab\* dans 1 mL. \*

**3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution injectable en seringue préremplie (injection). Solution injectable en stylo prérempli (injection) (Fasenra Pen). Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des Bagonistes de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Fasenra doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Si le médecin prescripteur le juge adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer Fasenra eux-mêmes après qu'ils aient reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection sous-cutanée et les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP) qui doit les alerter sur la nécessité d'un suivi médical. L'auto-administration ne doit être envisagée que chez les patients qui ont déjà expérimenté le traitement par Fasenra. **Posologie.** La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose pour compenser l'oubli. Fasenra est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins. **Sujets âgés.** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale et hépatique.** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans sont décrites dans les rubriques 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Mode d'administration** Fasenra est administré par injection sous-cutanée. L'injection sera réalisée dans la cuisse ou dans l'abdomen. Si c'est le professionnel de la santé ou le soignant qui réalise l'injection, l'injection pourra également être faite dans la partie supérieure du bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie. Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie/du stylo prérempli (Fasenra Pen) sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ». **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables. Résumé du profil de tolérance.** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Des réactions anaphylactiques ont été rapportées. **Tableau des effets indésirables.** Un total de 2 514 patients, dont 1 663 présentant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé, a reçu le benralizumab au cours d'études cliniques d'une durée de 48 à 56 semaines. La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 1. Tableaux des effets indésirables.** \*La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ». \*\*Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Éruption cutanée ». Voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. **Description d'un effet indésirable particulier Réactions au site d'injection.** Dans les études contrôlées contre placebo, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. **Tolérance à long terme.** Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines (étude 4) des études 1, 2 et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. De plus, dans une étude d'extension de tolérance en ouvert (étude 5) chez des patients asthmatiques des précédents essais cliniques, 226 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée jusqu'à 43 mois. Associé à la durée de traitement des études précédentes, cela correspond à un suivi médian de 3,4 ans (intervalle 8,5 mois – 5,3 ans). Le profil de sécurité durant la période de suivi était cohérent avec le profil de sécurité connu de Fasenra. **Population pédiatrique.** Les données sont limitées chez les patients pédiatriques (voir la rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. **Déclaration des effets indésirables 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](http://www.notifieruneffetindesirable.be). e-mail: [adr@aafms.be](mailto:adr@aafms.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](mailto: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](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) 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 S-151 85 Södertälje Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie EU/1/17/1252/002.1 stylo prérempli **7. STATUT LEGAL DE LIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 05/2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. S'Liste positive-cns.public.lu

Spécialité	Prix Public TVA incl.	Remboursement
Fasenra <sup>®</sup> 30 mg	2349,65 €	100%

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

NS ID LU-0246-Revision date 06/2022-LB local code 821

NS ID LU-0247-Revision date 06/2022-LB local code 852  
OCS = oral corticostéroïdes

1. Menzies-Gow A et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, openlabel, single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2021 Oct 4;S2213-2600(21)00352-0. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0. Epub ahead of print. PMID: 34619104.

AstraZeneca

# Quand faut-il hospitaliser une bronchiolite?

L'automne est là et avec lui son cortège de pathologies respiratoires hautes et basses qui emplissent les cabinets des médecins généralistes. Êtes-vous prêts pour les situations d'urgence que vous allez rencontrer dans votre cabinet ou en dehors? L'ouvrage de Patrick Tabouring (enseignant aux Facultés de Médecine de Luxembourg et Nancy) et de Lisa Gambhir (enseignante à la Faculté de Médecine de Luxembourg) vous donne des conseils sur la pratique, des algorithmes et vous précise les alertes à ne pas négliger.

Dr Isabelle Catala

## Quand penser à une bronchiolite?

Rares sont les bronchiolites isolées. Elles surviennent généralement sous forme épidémique et concernent très majoritairement les enfants de moins de 12 mois.

Les enfants se présentent avec une dyspnée aiguë sifflante expiratoire, qui fait généralement suite à une rhinopharyngite (écoulement nasal clair) peu fébrile d'une durée de 2 à 3 jours, associée à une toux rauque, «profonde» et sèche en début d'évo-

lution. A l'auscultation on retrouve des râles bronchiques et sibilants associés à des râles crépitants, ou sous-crépitations chez les enfants de moins de 6 semaines.

Il est utile de rechercher une hépatomégalie afin d'établir un diagnostic différentiel avec l'insuffisance cardiaque. Cette infection respiratoire virale est une pathologie bénigne d'évolution spontanément favorable. Néanmoins certains enfants doivent être hospitalisés.

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire systématiquement (en par-

ticulier aucune radiographie thoracique), et ce même en cas d'hospitalisation.

## Comment évaluer le degré de gravité d'une bronchiolite?

L'examen clinique effectué après une désobstruction des voies aériennes supérieures, permet de déterminer si l'enfant souffre d'une forme légère, modérée ou grave et d'orienter, si besoin, vers une hospitalisation en urgence. Le tableau clinique peut évoluer rapidement en quelques heures.

	Forme légère (tous les critères)	Forme modérée (au moins un critère)	Forme grave (au moins un critère)
Etat général altéré	Non	Non	Teint pâle, parfois grisâtre, cyanose, yeux creusés Enfant trop calme, attitude prostrée
Fréquence respiratoire sur une minute	<60/min	60≤FR≥69/min	≥70/min ou ≤30/min ou respiration superficielle ou apnée
Fréquence cardiaque (<80/min ou >180/min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles respiratoires accessoires Analyse de la respiration	Absente ou légère Expiration forcée	Modérée Creusement inspiratoire: tirage, cornage, thorax bloqué	Intense Respiration paradoxale
Saturation en O <sub>2</sub> en air ambiant	>92%	90%<SpO <sub>2</sub> ≤92%	≤90% ou cyanose
Alimentation (par rapport aux rations habituelles)	Au moins la moitié	Moins de la moitié sur 3 prises consécutives	Réduction nette ou refus alimentaire Risque de déshydratation
Orientation	Hospitalisation si âge <6 semaines ou en fonction de critères de vulnérabilité ou environnementaux	Hospitalisation si: - SpO <sub>2</sub> ≤92 % - Alimentation très diminuée - Age <2 mois - ou retour à domicile impossible en fonction de critères de vulnérabilité ou environnementaux	Hospitalisation systématique





## 81 situations urgentes en médecine générale

L'ouvrage pratique de Patrick Tabouring et Lisa Gambhir fait un tour d'horizon de pathologies préhospitalières qui peuvent nécessiter une prise en charge urgente. Ce manuel a été conçu pour accompagner et sécuriser les généralistes sur le terrain. Il trouve toute sa place en garde, il peut aussi être utile à la préparation des examens ou simplement permettre de rafraîchir les connaissances grâce à des données actualisées respectant les recommandations et références européennes.

L'ouvrage propose une revue exhaustive pathologies variées: cardio-respiratoires (embolie pulmonaire, hypertension artérielle, œdème aigu du poumon), neurologiques (accident vasculaire cérébral, méningite), abdominales (pancréatites aiguës, rétention urinaire)... Sans oublier des sujets moins habituels tels que les toxidermies bulleuses ou le syndrome des loges.

Cette publication a été rendue possible par l'implication de la Société des Sciences Médicales et l'Université du Luxembourg. Préface par Guy Berchem, président de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

### Quels critères de vulnérabilité ou d'environnement analyser afin de décider d'une hospitalisation?

Les enfants prématurés (<36 SA) et les moins de 3 mois doivent faire l'objet d'attentions particulières en raison de leur risque d'apnée, et doivent donc être hospitalisés. La prudence est de mise entre 3 et 6 mois. Certaines comorbidités doivent aussi être prises en compte: dysplasie broncho-pulmonaire, cardiopathie congénitale, déficit immunitaire, pathologies avec risque de fatigabilité musculaire (myopathie, trisomie 21).

En consultation, il est essentiel de s'informer sur l'environnement de l'enfant. L'hospitalisation est souvent

proposée lorsque le contexte social est défavorable avec une difficulté d'accès aux soins, un risque de mauvaise compliance et une barrière de la langue.

### Quel traitement proposer à domicile?

Il faut faire preuve de pédagogie en consultation car les parents viennent chercher le traitement «rapide, simple et efficace» qui n'existe pas en pratique. La prise en charge ambulatoire repose sur une désobstruction rhino-pharyngée au sérum physiologique (tête sur le côté et au moins deux dosettes par narine) avant le repas, ou le coucher et autant de fois que nécessaire dans la journée. Le fractionnement des repas est nécessaire (2-3 mois: 7 à 8 fois 100 ml, 4-6 mois: 5 à 6 fois 140 ml, 6-12 mois: 5 à 6 fois 180 ml). Il faut insister sur les mesures hygiéno-diététiques telles que le lavage de main, le décubitus dorsal à 30°, l'environnement aéré à 19°C et l'arrêt du tabagisme.

Les antibiotiques (céfuroxime axétil ou amoxicilline/acide clavulanique) ne doivent être prescrits qu'en cas d'otite moyenne aiguë purulente ou de fièvre supérieure à 38,5°C pendant plus de 3 jours.

A partir du deuxième épisode de bronchiolite, il est possible de prescrire des bronchodilatateurs en chambre d'inhalation. La prescription de kinésithérapie respiratoire et d'aérosols au sérum salé hypertonique (1 à 3 séances par jour) est aussi possible. ■

### Messages d'urgence

Doivent être systématiquement hospitalisés:

- Les moins de 3 mois
- Les enfants en détresse respiratoire
- Les enfants présentant des critères de gravité
- Les anciens prématurés
- Les enfants immunodéprimés
- Les enfants atteints de pathologie cardio-respiratoire.

n° 150  
Semper  
LUXEMBOURG

**SAVE THE DATE**

LE DR LISA GAMBHIR,  
LE DR PATRICK TABOURING  
ET SEMPER LUXEMBOURG  
VOUS INVITENT  
**LE 30 NOVEMBRE**  
À PARTIR DE 19H30...  
**SURVEILLEZ VOTRE BOÎTE  
AUX LETTRES!**

VOIR DETAILS EN PAGE 66 ->|

OCTOBRE 2022

**Samedi 22 octobre  
de 8h15 à 16h30**  
**RENCONTRES  
MALADIES RARES  
LUXEMBOURG 2022**



Thème: Enjeux dans le diagnostic en pédiatrie et à l'âge d'adulte:

Entrée large et cheminement pointu

Lieu: Laboratoire national de santé

1, rue Louis Rech L-3555 Dudelange

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



**Dimanche 23 octobre au mercredi 26 octobre**  
**HIV DRUG THERAPY  
GLASGOW 2022**



Lieu: Glasgow, Royaume Uni

Info: <https://hivglasgow.org/>

**Mercredi 26 octobre de 17h30 à 18h30**  
**COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS**

Thème: Performance optimisation in Strength & Conditioning for Luxembourg

Orateurs: Martin Zawieja and Maïke Czasche – LIHPS (LU)

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

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

NOVEMBRE 2022

**Jeudi 17 novembre au dimanche 20 novembre**  
**7<sup>TH</sup> INTERNATIONAL NEONATOLOGY  
ASSOCIATION CONFERENCE  
(INAC 2022)**

Lieu: Dubai, EAU

Info: [www.worldneonatology.com/2022/](http://www.worldneonatology.com/2022/)

**Samedi 19 novembre**  
**de 08h30 à 14h30**  
**COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS**

Thème: Symposium Sportkine: What you always wanted to know about ankle injuries but were afraid to ask

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

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

DÉCEMBRE 2022

**Jeudi 1<sup>er</sup> décembre au samedi 3 décembre**  
**14<sup>TH</sup> EXCELLENCE  
IN PEDIATRICS 2022**

Lieu: Postillion Hotel, Paul van Vlissingenstraat 9-11, 1096 BK, Amsterdam, Pays-Bas

Info: [www.eip-pediatrics-conference.ineip.org](http://www.eip-pediatrics-conference.ineip.org)



# SAVE *The* DATE

## 150 NUMÉROS DEPUIS 2008

Le **mercredi 30 novembre 2022**, *Semper Luxembourg* vous convie à échanger en convivialité avec nos invités du jour.

Au programme:

- Dans le cadre de la stratégie thérapeutique européenne AAA (*affordability availability accessibility*), qu'en est-il de l'usage compassionnel du médicament au Luxembourg?
- Mieux comprendre le parcours du médicament, dans le monde, en Europe et au Grand-Duché.
- S'investir en médecine humanitaire: des exemples concrets, avec Chaîne de l'Espoir Luxembourg.
- Médecine générale et situations urgentes: une pratique indispensable pour le praticien... Prêts?



Date:  
**mercredi 30 novembre 2022**

Heure:  
**à partir de 19h30**

Lieu:  
**surveillez votre boîte  
aux lettres**

ZOVIRAX DUO 50 MG/G +  
10 MG/G CREME TUBE 2 GCNK:  
3055-449PP:  
12,62 €

# SEUL\* ZOVIRAX DUO

## ARRÊTE LE VIRUS ET AIDE À PRÉVENIR LA FORMATION DE VÉSICULE\*\*

### FORMULE 2-EN-1 UNIQUE

LA SEULE CRÈME CONTRE LES BOUTONS DE FIÈVRE AVEC  
EFFET CLINIQUEMENT PROUVÉ QUI PEUT EMPÊCHER LA  
FORMATION D'UNE VÉSICULE.<sup>1</sup>

Zovirax Duo doit être utilisé dès les PREMIERS signes d'un  
bouton de fièvre (picotement, rougeur, gonflement) pour réduire  
les risques de formation d'une vésicule.<sup>1</sup>

Une double action révolutionnaire bloque la réplication du HSV-1  
et réduit l'inflammation, les rougeurs et les démangeaisons.<sup>2-5</sup>



**DENOMINATION DU MEDICAMENT** Zovirax Duo 50 mg/g et 10 mg/g crème **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 gramme de crème contient 50 mg d'aciclovir et 10 mg d'hydrocortisone. Excipients à effet notoire: 67,5 mg d'alcool cétyléarylique, 8 mg de laurylsulfate de sodium et 200 mg de propylène glycol par gramme de crème. **FORME PHARMACEUTIQUE** Crème • Crème blanche à jaunâtre. **DONNEES CLINIQUES** Indications thérapeutiques. Traitement des signes précoces et des symptômes de l'herpès labial récurrent (boutons de fièvre) pour réduire l'évolution du bouton de fièvre en lésions ulcéraives chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (âgés de 12 ans et plus). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie *Adultes et adolescents (12 ans et plus)*: Zovirax Duo doit être appliqué 5 fois par jour pendant 5 jours (soit toutes les 3-4 heures environ sans application nocturne). Le traitement doit être initié aussi précocement que possible, de préférence immédiatement après l'apparition des premiers signes ou symptômes. Une quantité suffisante de crème devrait être appliquée à chaque fois pour couvrir toutes les lésions affectées, y compris les bords extérieurs des lésions si besoin. Le traitement est de 5 jours. Si les lésions sont toujours présentes 5 jours après la fin du traitement, il devrait être conseillé aux patients de consulter un médecin. *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de Zovirax Duo chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été encore établies. **MODE D'ADMINISTRATION** Voie cutanée uniquement. Les patients doivent laver leurs mains avant et après l'application de la crème, et éviter un frottement excessif des lésions ou de les toucher avec une serviette, afin d'éviter d'aggraver ou de transmettre l'infection. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives, au valaciclovir, ou à l'un des excipients. Utilisation en cas de lésions cutanées dues à des virus autres que herpes simplex, ou à des infections cutanées d'origine fongique, bactérienne ou parasitaire. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et fréquences. Les fréquences sont définies de la manière suivante: très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/10, <1/10), peu fréquent (≥1/100, <1/100), rare (≥1/1000, <1/1000), très rare (<1/10000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Réactions / Effets indésirables	Fréquence
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Sécheresse ou desquamation de la peau	Fréquent
	Sensations passagères de brûlure picotement, piquûre (après application du produit) Démangeaisons	Peu fréquent
	Erythème Modification de la pigmentation Eczéma de contact survenant après l'application a été observé en cas d'application sous occlusion lors d'études de tolérance cutanée. Lorsque des tests de sensibilité ont été menés, la substance réactive était l'hydrocortisone ou un composant de la crème. Réaction au site d'application, incluant des signes et symptômes d'inflammation	Rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité immédiate incluant œdème de Quincke	Très rare
Affections oculaire	Vision, trouble	Fréquence indéterminée

D'après l'expérience suite à la commercialisation avec la substance active aciclovir seule, des réactions d'hypersensibilité immédiate incluant œdème de Quincke ont été identifiées comme une réaction indésirable très rare.  
*Population pédiatrique* Le profil de sécurité chez l'adolescent (12-17 ans) était similaire à celui de l'adulte.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **POUR LA BELGIQUE** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), E-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be) **POUR LE 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](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu), Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **MODE DE DELIVRANCE**: Médicament non soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v. Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6, 1300 Wavre **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE379136 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 29 mars 2021

\*Parmi les traitements disponibles sans ordonnance. \*\*Quand utilisé au premier picotement.

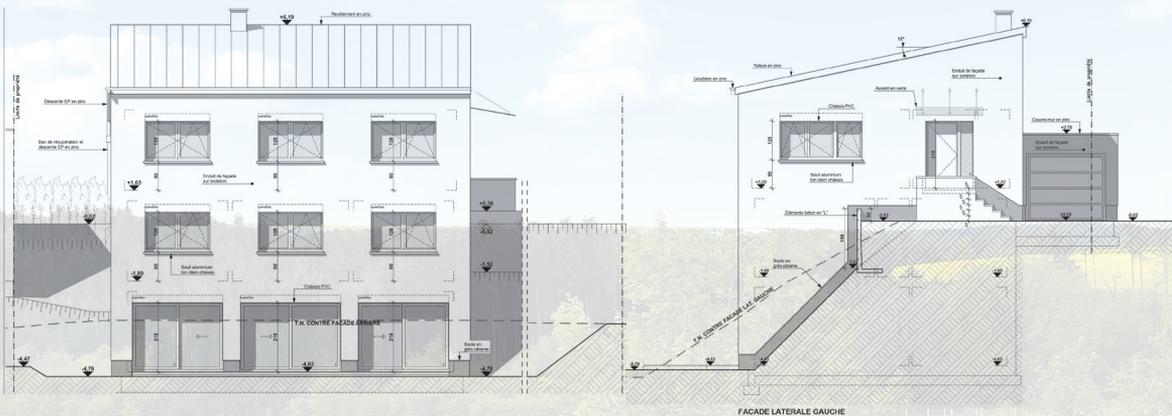
<sup>1</sup> Hull CM et al. J Am Acad Dermatol 2011; 64:696.e1-696.e11. <sup>2</sup> Zovirax Duo SmPC, 2016. <sup>3</sup> Ellison GB. J Med Virol 1993; 1:2-6.

<sup>4</sup> Zhai H et al. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2000; 13:352-357. <sup>5</sup> PubMed Health. Hydrocortisone (on the skin).

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171913/> (accessed November 2020).

# Terrain à bâtir à Wolwelange

- Avec plans adaptables et autorisation de construire
- Projet libre de tout contrat constructeur
- Quartier calme, au fond d'une voie sans issue
- Terrain de 5 ares 32 permettant la construction d'une confortable maison familiale de 300 m<sup>2</sup> construits
- Règlement communal autorisant un logement annexe intégré et/ou bureau de maximum 40 m<sup>2</sup>
- Jardin excellemment orienté avec vue sur une très belle vallée
- Accès rapide aux grands axes routiers

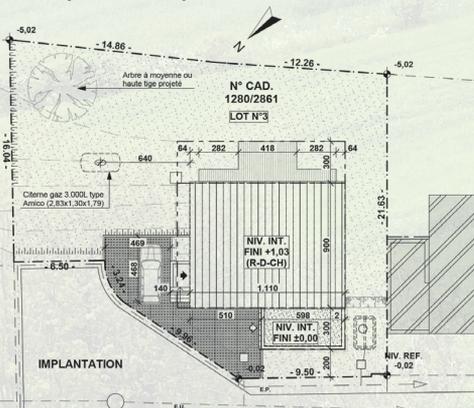


**A voir sans tarder!**

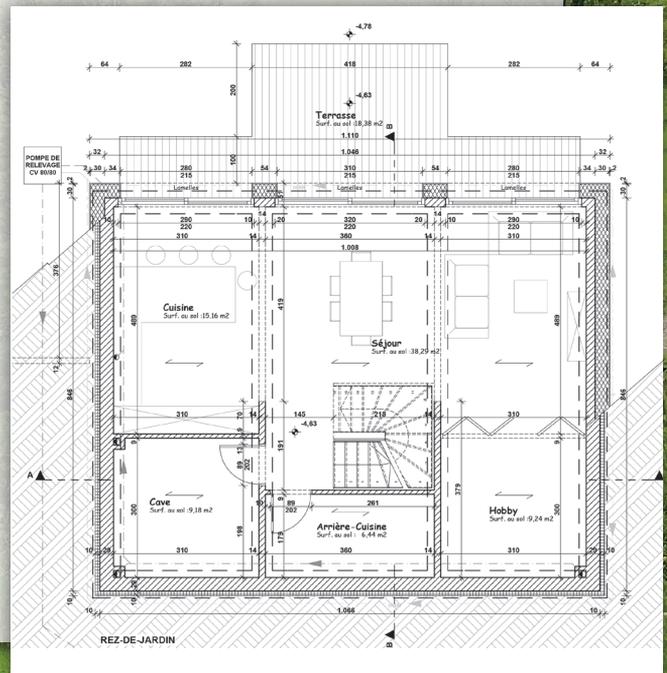
Adresse exacte: 10, Um Hierchem L-8833

Prix demandé: **389 000€**

- avec plans validés pour une maison de 4 chambres et 3 salles de bain



Contact: [immo@dsb.lu](mailto:immo@dsb.lu)



Plans réalisés par Thierry Noben Architecte - 12, Aischdall L-8480 Eischen

# Les 50 hurlants

Les cinquantièmes hurlants sont les terribles latitudes de l'océan Austral, aux vents violents et à la mer souvent grosse. Nos 50 dernières éditions ont un peu de cela, entre tempêtes et souffrances. Mais elles auront aussi vaincu leur cap Horn, avec la sortie de la pandémie. Coup d'œil dans notre sillage.

Dr E. Mertens



**JANVIER 2019**

Interview exclusive d'Etienne Schneider. A l'aube de sa législature, le nouveau ministre à pied d'oeuvre évoque une santé de demain qui «sera e» ou ne sera pas». Un an plus tard, la COVID arrivera.



**JUN 2019**

Le Dr Pascal Stammet, directeur médical du CGDIS, évoque la réforme des services de secours et le renforcement du Samu. Les urgences sont déjà à l'honneur.



**FÉVRIER 2020**

Première couverture en mode «pandémie». Nous saluons déjà la qualité de l'information diffusée au Luxembourg par la Direction de la Santé



**AVRIL 2020**

Notre hommage aux professionnels face à la tempête COVID-19. Et Edito de Paulette Lenert à l'adresse des professionnels de la santé.



**CAHIERS SPÉCIAUX COVID-19**

Mai 2020: Cahier spécial de la Direction de la Santé sur la recherche clinique et l'accès aux médicaments prometteurs. Juin 2020: Le point sur les vaccins.



**SEPTEMBRE 2020**

Rencontre avec Caroline Jentges et Dany Holper Généralistes et membres actives de l'ALFORMEC



**JANVIER 2021**

Pour la 2<sup>e</sup> fois, Semper ouvre son Edito à Paulette Lenert. Dans ce même numéro: Portrait de Sonia Franck, Secrétaire générale de l'APL, qui deviendra bientôt IML.



**FÉVRIER 2021**

Carte blanche à Alain de Bourcy: bilan d'une année particulière.



**JUN 2021**

COVID-19 et médecine générale: témoignages de Mélanie Moyen et Diane Hoffelt-Kolbet, deux jeunes médecins face à la pandémie.



**JANVIER 2022**

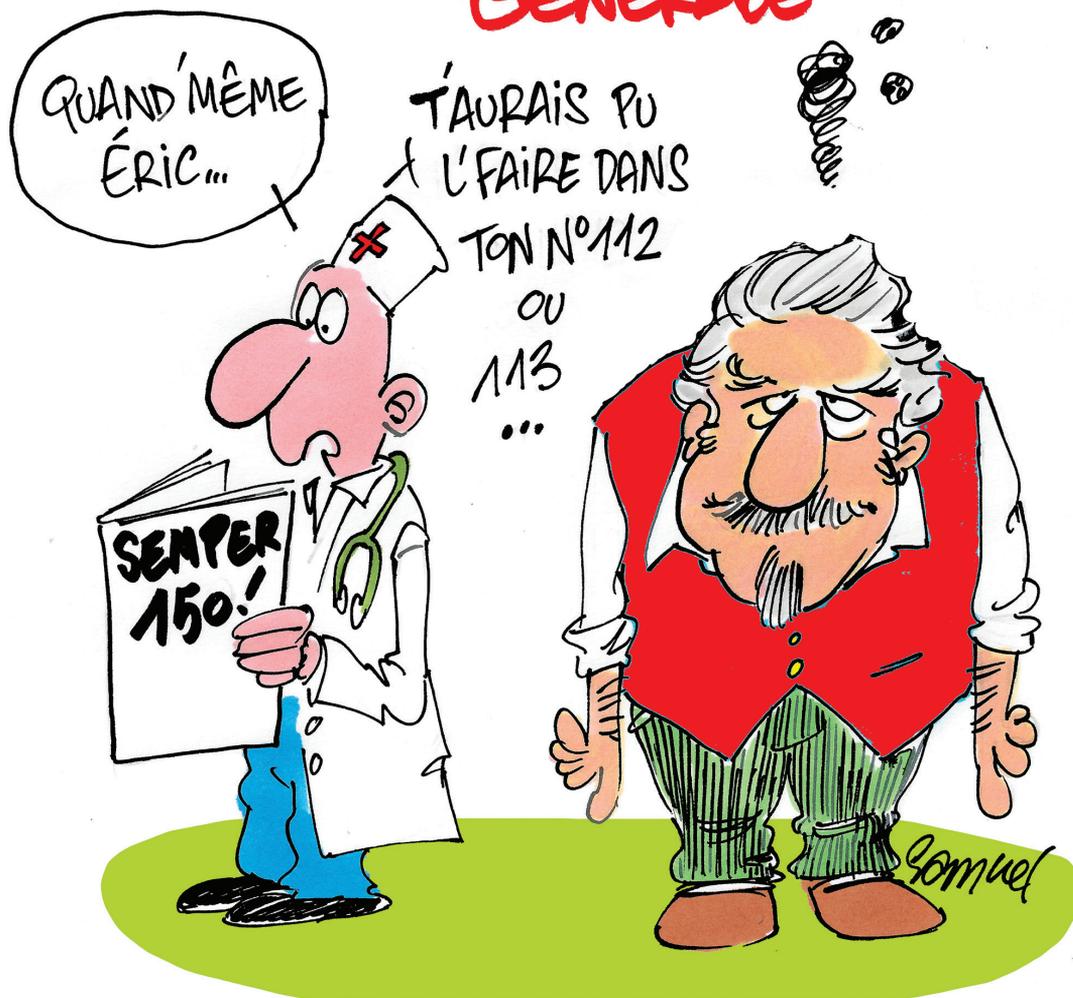
Dossier spécial: de la DPM à l'ALMPS en passant par la crise COVID.



**JUILLET 2022**

Après la rubrique Cas clinique, Semper lance une 2<sup>e</sup> nouvelle rubrique: URGENCES.

# 81 SITUATIONS URGENTES EN MÉDECINE GÉNÉRALE



N°150 OCTOBRE 2022  
**Semper**  
LUXEMBOURG



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

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

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

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

**Photographes Semper**  
Michel Brumat, Dominique Gaul

**Ont collaboré à ce numéro**  
Dr A.M. Bilas, Dr C. Bieva, Dr I. Catala,  
Dr H. Kugener

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

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

[www.dsb.lu](http://www.dsb.lu)

**dsb**  
communication

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

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

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



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

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1 $\lambda$ ), dirigé contre l'interleukine (IL)-23, produit par des cellules ovariennes de transcrits chimériques (CH2) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACÉUTIQUE:** 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. **Psoseologie 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 indiquée. **Posologie:** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0, 4, 8, 12, suivie d'une dose d'entretien de 100 mg 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 ( $\geq 65$  ans): Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont moins 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:** Voir sous-cutané. Dans la mesure du possible, les sites ou 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 étroit 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:** **Résultats du suivi 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 ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **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:** Dermato-typhoses. **Peu fréquent:** Gastro-entérite. Affections du système immunitaire : **Peu fréquent:** Hypersensibilité. **Peu fréquent:** Anaphylaxie. Affections du système nerveux : **Fréquent:** Céphalées. Affections gastro-intestinales : **Fréquent:** Diarrhées. Affections de la peau et de tissus sous-cutanés : **Peu fréquent:** Prurigo. **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, hypotransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités par Tremfya (8,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient  $\leq 3$  x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre  $> 3$  et  $\leq 5$  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). Une fréquence similaire a été observée jusqu'à la sévérité et le bras de traitement à la fin de l'étude clinique de phase III sur le rhumatisme psoriasique. **Tableau 2:** Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique : A : Jusqu'à la semaine 24 - B : Jusqu'à 1 an. A1 : Placebo N = 370; A2 : Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 375; A3 : Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 371 - B1 : Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373; B2 : Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371; ALAT :  $> 1$  à  $\leq 3$  x LSN : A1 : 30,0%; A2 : 28,2%; A3 : 35,0% - B1 : 33,5%; B2 : 41,2% -  $3$  à  $\leq 5$  x LSN : A1 : 1,4%; A2 : 1,1%; A3 : 2,7% - B1 : 1,6%; B2 : 4,6% -  $> 5$  x LSN : A1 : 0,8%; A2 : 0,8%; A3 : 1,1% - B1 : 1,1%; B2 : 1,1%. ASAT :  $> 1$  à  $\leq 3$  x LSN : A1 : 20,0%; A2 : 18,8%; A3 : 21,6% - B1 : 22,8%; B2 : 27,8% -  $3$  à  $\leq 5$  x LSN : A1 : 0,5%; A2 : 1,6%; A3 : 1,6% - B1 : 2,9%; B2 : 3,8% -  $> 5$  x LSN : A1 : 1,1%; A2 : 0,5%; A3 : 1,6% - B1 : 0,5%; B2 : 1,6%. \* période contrôlée versus placebo; <sup>a</sup> les patients randomisés sous placebo à l'inclusion

pus traités par Tremfya ne sont pas pris en compte; <sup>a</sup> nombre de patients ayant fait l'objet d'un mois une évaluation post-inclusion pour l'analyse spécifique au cours de la période. 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. La plupart des augmentations de transaminase étaient  $\leq 3$  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 de 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 supérieur dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo. Un patient (0,3 %) 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 présenté 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 basée sur le 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 = 149) 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 0,7 % de l'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 suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division VIOP, Bruxelles, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES. Médias Site internet : www.noflirumefelindesirable.be e-mail : adr@afmps.be Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de l'Agence Nationale de Biologie Moléculaire et de Biopathologie, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES. Médias Site internet : www.noflirumefelindesirable.be e-mail : adr@afmps.be

Tremfya	BE			LUX
	PP incl. 6% TVA	Actif	VIPO	PP incl 3% VAT
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 1.984,43	€ 12,10	€ 8,00	€ 1.928,26
100 mg – 1 stylo prérempli				



**Tremfya®**  
(guselkumab)  
Lasting, consistent relief

Tremfya is reimbursed for treatment in PsA

**TREMFYA:**  
THE FIRST IL23 IN PsA

Tremfya is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy. Tremfya is indicated in the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients, alone or in combination with methotrexate, who have had an inadequate response or have been intolerant to a prior disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy.

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get.

janssen Immunology  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

logie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDELVRE LES NANCY CEDEX, Tél. (+33) 3 83 65 87 87, 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.edat.lu, Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entrees/secteur/sante/medecins/notifications/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:** 13/01/2022. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

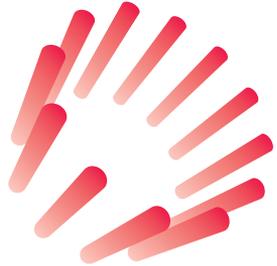
Téléphone: 0800 93 377 E-mail: janssen@jacbe.jnj.com Internet: www.janssen.com/belgium

Janssen-Cilag NV

Janssen Immunology  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

© Janssen-Cilag NV - CP-312533 - Approval date: 05-2022 - vuur Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

# XELJANZ<sup>®</sup>



[tofacitinib citrate]