

Semper

LUXEMBOURG

**Entretien avec ChatGPT,
Assistant de OpenAI**

Cas clinique
Quand l'immunité
ne suffit plus

Meeting
COVID-19, hépatites,
VIH: update sur
les maladies virales

REGULATORY
Stratégie pharmaceutique
européenne, concept des 3As & usage
compassionnel au Luxembourg

EDITO



Paulette LENERT
Vice-Premier ministre
et ministre de la Santé

FOCUS
Asthme sévère à éosinophiles

RECHERCHE
Médecine translationnelle

ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE
Kocher et sa pince

URGENCES
Les cystites

Galapagos

 **Jyseleca**
filgotinib

Sommaire

6



EDITO

Paulette Lenert

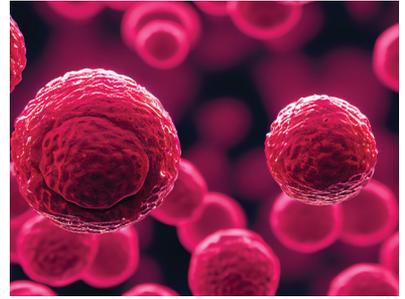
8



RECHERCHE

Faire de la médecine translationnelle une réalité

10



FOCUS

Asthme sévère à éosinophiles: l'efficacité de Fasenna confirmée en «real life»

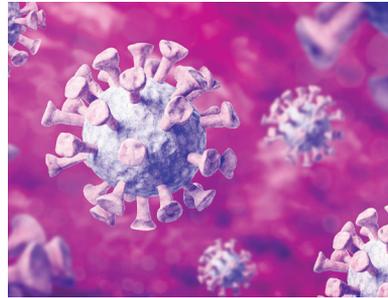
14



REGULATORY

Stratégie pharmaceutique européenne, concept des 3As & usage compassionnel

18



MEETING

COVID-19, hépatites virales, VIH: update sur les maladies virales

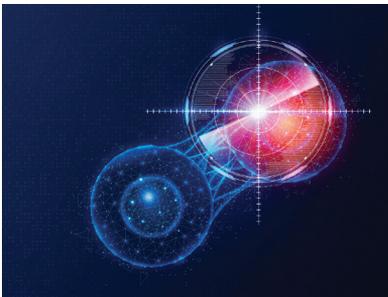
22



URGENCES

Les cystites

27



CAS CLINIQUE

Quand notre immunité ne suffit plus

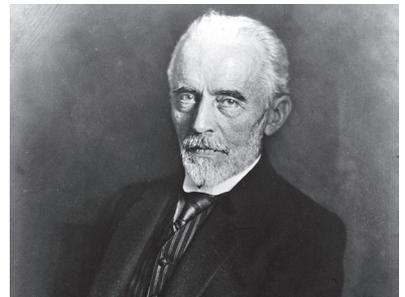
32



TECHNOLOGIES

Entretien avec ChatGPT

38



ABÉCÉDAIRE DE LA MÉDECINE

Kocher et sa pince

40

SORTIES

41

AGENDA

42

BILLET D'HUMEUR

Edito

Chers lectrices et lecteurs,

L'année 2022 qui vient de se terminer marquait la transition lente, mais constante, vers la normalité en ce qui concerne la pandémie COVID-19: nous avons enfin réussi à contrôler la situation épidémiologique, de façon à ce que le nombre de nouvelles infections avec une évolution critique et de décès a baissé de manière significative. La campagne de vaccination que nous avons menée a donc porté ses fruits.

Une partie inhérente de la gestion de crise doit toujours être son évaluation, afin de pouvoir tirer des leçons pour des situations similaires à venir. C'est pour cela que le ministère de la Santé a mandaté l'Organisation de Coopération et de Développement économiques (OCDE) de faire une étude sur la gestion de la COVID-19 au Luxembourg. Je me réjouis particulièrement des résultats de cette évaluation, qui nous atteste notamment, pour ne citer que quelques aspects, une bonne gestion inter-

ministérielle; un système de suivi efficace qui a permis d'établir des indicateurs-clé pour la prise de décision, ainsi qu'une bonne communication au public. L'ensemble des mesures prises durant la pandémie a ainsi permis d'avoir moins de jours de confinement, ce qui s'est traduit par moins de jours d'école manqués et un impact économique bien plus nuancé qu'ailleurs. In fine, le nombre de décès dans la population générale était plus bas que dans bon nombre d'autres pays. Néanmoins, mes pensées vont à ceux et celles qui ont dû affronter la perte d'un être cher à cause de la COVID-19 ou qui ont eux-mêmes subi des conséquences graves suite à une infection.

Je voudrais saisir l'occasion de remercier tous ceux et celles qui ont aidé d'une manière ou d'une autre durant la crise, et tout particulièrement les professionnels de santé, qui étaient aux premières lignes.

Même si la situation épidémiologique reste fragilisée, l'année 2022 était l'occasion d'abandonner progressivement le mode d'urgence et de revenir à nos moutons habituels.

Maladies chroniques: des indicateurs indispensables

L'état de santé général de la population luxembourgeoise est «bon», comparé aux autres pays européens ou à niveau socio-économique comparable. Néanmoins, aggravé par le vieillissement de la population, les maladies chroniques représentent le plus grand fléau sanitaire au Luxembourg, avec en premier lieu les cancers et les maladies de l'appareil circulatoire, mais aussi les maladies neurodégénératives ou encore le diabète. Pour faire face à ces maladies, nous misons résolument sur la prévention. A cet égard, une base de données exhaustive est primordiale à la création d'indicateurs nécessaires et c'est pour cela que j'ai fait de la digitalisation du système de santé une de mes priorités. La mise en place d'un système unique de données de santé, permettant l'échange entre les acteurs concernés en sera la pierre angulaire.

En ce qui concerne la prévention et la promotion de la santé, je tiens par ailleurs à souligner le rôle important des soins primaires: les citoyens ont confiance en leur médecin, profitons-en pour donner encore plus de poids à un mode de vie sain, avec notamment une alimentation adaptée et de l'exercice physique, qui peut avoir un effet bénéfique sur les maladies dites «de civilisation».

Dans la même logique, il est important pour moi de faire du citoyen un acteur de son propre état de santé. C'est pourquoi nous allons lancer une campagne de communication pour mieux expliquer le fonctionnement du système de santé, afin que les citoyens puissent en faire plein usage, au profit de la santé publique.

...



©Berloutte

Virage ambulatoire et santé mentale

Un autre projet-phare est celui dit «virage ambulatoire». Il s'agit ici encore une fois de souligner l'importance des soins primaires, afin d'éviter un encombrement des hôpitaux et d'assurer une bonne gestion des coûts, mais aussi de garantir un haut niveau de la médecine hospitalière. Seule une convergence entre les secteurs hospitalier et extrahospitalier permettra une prise en charge optimale et un accès amélioré aux soins de santé au patient, qui reste toujours au centre de nos préoccupations. Ainsi, des antennes extrahospitalières pourront être établies en dehors des hôpitaux, afin de créer plus d'options en ce qui concerne par exemple l'imagerie médicale, l'oncologie, la dialyse et l'hôpital de jour non-chirurgical.

Un autre sujet qui me tient à cœur est celui de la santé mentale. En effet, les chiffres montrent que les Luxembourgeois souffrent plus souvent de dépression chronique que la moyenne européenne. Je me réjouis donc particulièrement du fait que les psychothérapies seront prises en charge par la Caisse nationale de Santé (CNS), ce qui enlèvera le statut de bien de luxe aux soins de santé mentale, ainsi que la stigmatisation qui y est encore bien trop souvent associée.

Attractivité et valorisation des professions de santé

En 2022, nous comprenons qu'un équilibre entre la vie professionnelle et la vie privée est d'une importance primordiale pour toute la force de travail et donc aussi pour les médecins. Nous avons donc mis en place – pour la première fois – une rémunération des gardes et astreintes des médecins-spécialistes. L'attractivité de notre secteur de santé doit être un atout majeur pour promouvoir les professions de santé. C'est dans cette logique que nous avons lancé une vaste campagne de valorisation des professions de santé, misant notamment une réforme de l'exercice de certaines professions, telles que certains types d'infirmiers spécialisés. En étroite collaboration avec les concernés, nous travaillons par ailleurs sur une refonte des organes représentatifs du secteur de santé.

Permettez-moi encore quelques lignes sur l'innovation et la recherche clinique. Nous travaillons notamment en étroite coopération avec nos partenaires européens pour avancer dans la gestion de certaines maladies, notamment les maladies rares, pour lesquelles la recherche nécessite des ressources consistantes, difficiles à fournir dans un pays de très petite taille.

Ma vision pour un système de santé plus performant, plus efficace et plus égalitaire se retrouvera dans le Plan national Santé, qui sera présenté en 2023.

Je voudrais vous souhaiter une très heureuse année 2023 et surtout une bonne santé, car c'est ce que nous avons de plus précieux!

Paulette LENERT
Vice-Premier ministre, ministre de la Santé



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

Télécharger ce numéro



Migraine: du neuf avec le rimégépant (Vydura®)

Ce début 2023 doit voir s'élargir l'arsenal thérapeutique dans la migraine, avec l'arrivée attendue sur le marché luxembourgeois du rimégépant (Vydura®, Pfizer), premier médicament enregistré à la fois en traitement et en prévention de la migraine dans l'Union européenne.

Disponible depuis le mois d'octobre en Belgique, le rimégépant appartient à la classe des antagonistes du récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP). Comme les anticorps monoclonaux dans la migraine, le rimégépant agit donc en inhibant l'effet du CGRP. Le CGRP est augmenté pendant une crise de migraine, dilate les vaisseaux sanguins et est impliqué dans la signalisation des nocicepteurs. Les antagonistes des récepteurs du CGRP agissent en bloquant de manière réversible les récepteurs du CGRP, inhibant ainsi l'activité biologique du neuropeptide endogène CGRP.

A la différence des anticorps monoclonaux utilisés dans la migraine, qui sont indiqués exclusivement en prophylaxie, le rimégépant dispose d'une indication à la fois en prophylaxie et en traitement de la crise de migraine.

Depuis 2020 aux Etats-Unis

Le rimégépant est disponible depuis 2020 aux Etats-Unis, où la FDA l'a approuvé dans le traitement de la migraine en 2020, et a étendu l'indication à la prévention en 2021.

L'agence européenne du médicament a émis le 24 février 2022 un avis favorable à la mise sur le marché du rimégépant dans la migraine (avec ou sans aura) chez les adultes et en traitement préventif de la migraine épisodique chez les adultes qui font au moins 4 crises par mois.

L'opinion positive du CHMP de l'EMA s'appuyait sur les résultats de 3 études

de phase 3 et une étude de long terme en ouvert dans le traitement de la migraine aiguë, ainsi que sur une étude en mode ouvert d'une année en utilisation préventive. Dans ces études, le rimégépant a été associé à un soulagement de la migraine et à une réduction des jours de migraine.

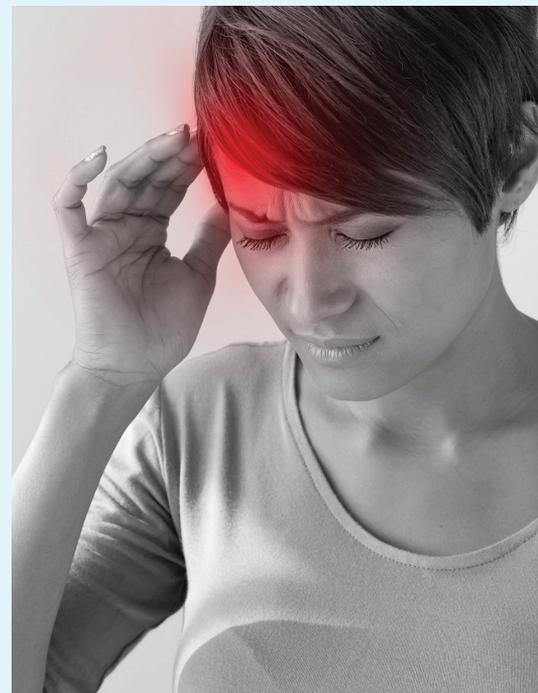
Résultats des études pivots

Les résultats de l'étude de phase 3 publiés dans le *Lancet* ont démontré, deux heures après la prise, qu'une dose unique de rimégépant permettait une réduction supérieure de la douleur ($p < 0,0001$) et des symptômes associés de la migraine ($p = 0,0009$), par rapport au placebo.

L'étude de prévention, également publiée dans le *Lancet*, a démontré que le rimégépant pris un jour sur deux a permis une réduction supérieure du nombre de jours de migraine par mois au cours des semaines 9 à 12 de la période de traitement de 12 semaines par rapport au placebo, réduction qui s'est maintenue avec la poursuite du traitement au cours de la période d'extension ouverte de 12 mois.

Tolérance

L'événement indésirable le plus fréquent dans les essais cliniques avec le rimégépant était la nausée, survenant chez 3% des patients comparativement à 1% avec le placebo, tandis que des réactions d'hypersensibilité, y compris des éruptions cutanées, sont survenues chez moins de 1% des



patients. Moins de 2% des patients ont cessé de prendre le rimégépant en raison d'effets indésirables. Le rimégépant n'a pas de potentiel de dépendance et n'a pas été associé à des céphalées de surconsommation de médicaments ou à des céphalées de rebond dans les essais cliniques.

Posologie et mode d'administration

Le rimégépant s'administre sous forme de lyophilisat oral (sur ou sous la langue).

Dans le traitement des crises de migraine, la dose recommandée est de 75 mg de rimégépant, si nécessaire, une fois par jour. En prophylaxie des crises de migraine, la dose recommandée est de 75 mg de rimégépant tous les deux jours. La dose maximale quotidienne est de 75 mg de rimégépant. Le rimégépant peut être pris au cours ou en dehors des repas. ■

Sources:

- Vydura, communiqué EMA, 24 février 2022
- Agence européenne du médicament (EMA): RCP Vydura
- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)

Terrain à bâtir à Wolwelage

- 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 m² construits
- Règlement communal autorisant un logement annexe intégré et/ou bureau de maximum 40 m²
- Jardin excellemment orienté avec vue sur une très belle vallée
- Accès rapide aux grands axes routiers

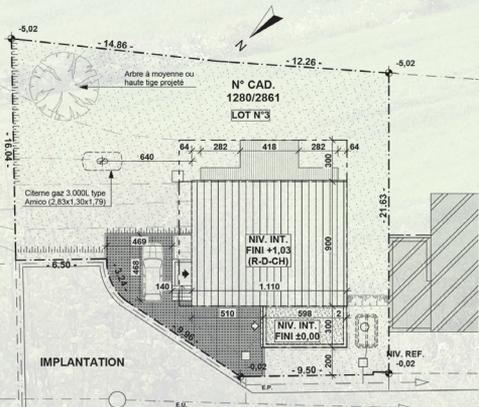


A voir sans tarder!

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

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



SOCIÉTÉ
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE

INVITATION DES GUIDELINES À LA PRATIQUE

10^{ème} édition

Samedi 4 février 2023
Cercle Cité, Luxembourg-Ville

(entrée 3 rue Genistre)

Accueil à 8h30

Hypertension artérielle pulmonaire, *Dr F. Demeure*
Cardio-oncologie, *Dr C. Banu/Dr S. Rauh*
Arrythmies ventriculaires et prévention de la mort subite, *Dr L. Groben*
Chirurgie non cardiaque, *Dr L. Visser*

Inscription

Par email à l'adresse secretariat@slcardio.lu
ou par téléphone au 621 19 16 92
pour le 1^{er} février au plus tard
Merci de mentionner votre présence au lunch.

Avec le soutien de



En partenariat avec





Faire de la médecine translationnelle une réalité: le LCTR-Fuerschungsklinik Lëtzebuerg ouvre ses portes

Issu d'une collaboration entre le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et le Luxembourg Institute of Health (LIH), le Luxembourg Clinical and Translational Research Centre (LCTR- Fuerschungsklinik Lëtzebuerg) est la première infrastructure de recherche nationale réunissant cliniciens, chercheurs et patients dans le but de traduire les résultats de la recherche en solutions thérapeutiques et diagnostiques tangibles. Le LCTR a été inauguré le 15 décembre 2022 en présence de nombreux invités des milieux de la santé, de la recherche et de la politique du pays, dont Mme Paulette Lenert, ministre de la Santé, et Mr Claude Meisch, ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Cogéré à la fois par le CHL et le LIH, en étroite collaboration avec les Hôpitaux Robert Schuman (HRS) et le Centre Hospitalier Emile Mayrisch (CHEM), le LCTR Fuerschungsklinik offre à tous les acteurs de la santé et de la recherche au Luxembourg une plateforme pour favoriser l'innovation

technologique et la transférer dans la pratique clinique.

Il vise également à développer de nouvelles solutions médicales personnalisées pour améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement des principales maladies chroniques - telles que le cancer, les maladies infectieuses et

les troubles immunitaires et neurodégénératifs, entre autres - répondant ainsi aux besoins actuellement non satisfaits des patients.

Le LCTR regroupe les infrastructures de recherche de pointe, les équipements médicaux, les compétences administratives et de gestion de projet de l'Unité de Recherche du CHL et du «Translational Medicine Operations Hub» (TMOH) du LIH, en les mettant à la disposition des chercheurs et cliniciens des hôpitaux et instituts de recherche luxembourgeois.

«Cela leur offre l'opportunité de développer des projets de recherche translationnelle et clinique innovants, créant un pont entre la recherche et les soins de santé et favorisant l'intégration d'échantillons de patients et de données réelles dans la recherche, renforçant ainsi l'efficacité des essais cliniques et améliorant les résultats pour les patients», explique le professeur Ulf Nehrbass, directeur du LIH. En effet, le LCTR se situe à l'interface

«Le LCTR se situe à l'interface entre la recherche fondamentale et la recherche épidémiologique et clinique, plaçant le patient au cœur de ses activités.»



entre la recherche fondamentale et la recherche épidémiologique et clinique, plaçant le patient au cœur de ses activités.

Les patients éligibles auront la possibilité de participer activement à des projets de recherche épidémiologique et translationnelle de pointe, ainsi qu'à des essais cliniques, accédant et bénéficiant ainsi directement de nouvelles thérapies et d'outils de diagnostic

innovants, qui ne leur seraient autrement pas accessibles.

Le LCTR hébergera de nombreux programmes translationnels existants axés sur des sujets et des maladies telles que la maladie de Parkinson (*National Center of Excellence in Research on Parkinson's disease - NCER-PD*), le cancer (*National Center for Translational Cancer Research in Luxembourg - NCTCR*), la médecine de précision numérique (Clinnova) et la COVID-19 (ex. CoValux, CONVINCe, Predi-COVID, etc.), entre autres. Les projets du LCTR *Forschungsklinik Letzebuerg* sont sélectionnés par un comité de sélection translationnel (TSC) dédié.

La cérémonie d'inauguration a eu lieu le jeudi 15 décembre dernier au LCTR à Luxembourg Ville. Elle a débuté par les discours d'ouverture du Prof Nehrbass et du Dr Romain Nati (directeur du CHL), ainsi que par les allocutions des ministres Lenert et Meisch. Elle a ensuite été suivie d'une cérémonie du coupé de ruban et d'une visite guidée des installations du LCTR *Forschungsklinik Letzebuerg*, au cours de laquelle les participants en ont appris davantage sur les essais cliniques, la

santé numérique, la maladie de Parkinson, le traitement des échantillons biologiques et les programmes tels que PFP (profil fonctionnel personnalisé) et Clinnova. Enfin, l'événement s'est terminé par un «walking lunch», offrant une opportunité de networking et d'échange.

«Le LCTR sera une pierre angulaire de l'approche translationnelle collaborative dite 'du chevet du patient au laboratoire et inversement' du Luxembourg, soutenant le développement de thérapies réellement personnalisées pour un large éventail de maladies. De plus, le LCTR contribuera également à consolider la réputation de l'écosystème de la recherche et des soins de santé du pays en tant que leader international en médecine translationnelle», conclut le Dr Nati.

L'infrastructure et les équipes du LCTR sont ouvertes à tous les hôpitaux nationaux et instituts de recherche souhaitant développer leurs projets translationnels, sous réserve de l'approbation préalable du TSC et du financement du projet. ■

www.lih.lu

www.chl.lu



N°153 JANVIER 2023
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
sstauner@dsb.lu

Photographes Semper

Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro

Dr A.M. Bilas, Dr I. Catala, Dr H. Kugener, A. Mertens

Production et impression

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

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

www.dsb.lu



DSB Communication 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

Asthme sévère à éosinophiles: l'efficacité de *Fasenra* confirmée en «real life»

ERS



INTERNATIONAL
CONGRESS 2022
PROGRAMME HIGHLIGHTS

Les observations du programme XALOC confortent l'efficacité de *Fasenra* (benralizumab) dans les conditions de la vie réelle pour la prise en charge des patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles (ASE). En particulier, les résultats intérimaires de XALOC-2 montrent une réduction des exacerbations asthmatiques et une amélioration du contrôle de l'asthme, ainsi que la possibilité d'atteindre la rémission clinique.² Comme le montrent les données présentées à l'ERS 2022, *Fasenra* a permis de réduire les exacerbations de 84% dans la population globale, avec des résultats consistants parmi les différents sous-groupes évalués.¹

L'asthme sévère est une maladie souvent débilante et potentiellement mortelle qui touche environ 34 millions de personnes dans le monde.^{4,5,6}

Trop souvent, les patients sont insuffisamment contrôlés malgré un traitement antiasthmatique standard à des doses élevées, avec à la clé des exacerbations fréquentes, des limitations significatives de la fonction pulmonaire et, par voie de conséquence, une importante altération de la qualité de vie liée à la santé.^{5,6,7}

XALOC

Le programme **XALOC real-world evidence** a été mis sur pied pour évaluer l'efficacité de *Fasenra* dans le monde réel.

- **XALOC-1** est une étude rétrospective internationale portant sur des adultes atteints d'asthme sévère à éosinophiles et ayant utilisé *Fasenra* pendant une période supérieure ou égale à 12 mois. Elle inclut plus de 750 patients dans cinq études individuelles au Canada, en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni.
- **XALOC-2** est une étude prospective internationale en conditions réelles de *Fasenra* chez des patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles. Elle inclut plus de 400 patients dans quatre études individuelles au Canada (POWER), en Belgique (BE-REAL) et en Suisse (BEEPS), et dans l'étude IMPROve en Allemagne.

XALOC-1: exacerbations diminuées de 84% à 48 semaines¹

Les résultats de la première analyse rétrospective multi-pays intégrée de XALOC-1 ont montré que le traitement par *Fasenra* était associé à une réduction de 84% des exacerbations asthmatiques (taux annualisé AAER), à la semaine 48 (AAER 0.54 [intervalle de confiance (CI) à 95%: 0.47, 0.63]), par rapport aux valeurs de départ (AAER 3.37 [IC 95%: 3.17, 3.58]), avec une réduction absolue à 0,54 dans une population de patients globale de patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles et sur plus de 12 mois de traitement par *Fasenra*¹ (figure1).

De plus, une réduction des exacerbations asthmatiques de 79-91% a été observée parmi les différents sous-groupes de patients, indépendamment du statut atopique, des comorbidités liées à la rhinosinusite chronique avec polypose nasale, du traitement d'entretien par corticos-

«L'asthme sévère est une maladie souvent débilitante et potentiellement mortelle qui touche environ 34 millions de personnes dans le monde.^{4,5,6}»

téroïdes oraux, du taux de l'oxyde nitrique exhalé fractionnel (FeNO) et des niveaux d'éosinophilie sanguine.¹

L'analyse XALOC-1 a porté sur 797 patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles.¹

XALOC-2: plus d'un patient sur trois en rémission clinique à 6 mois²

Dans une analyse intérimaire séparée au départ de l'étude prospective ImPROve, sous-étude de XALOC-2, *Fasenra* a montré des améliorations cliniquement significatives d'une série de mesures de résultat rapportées par les patients (ACT: *Asthma Control Test*; ACQ-6: *Asthma Control Questionnaire*; SGRQ: *St George's Respiratory Questionnaire*) dans la cohorte

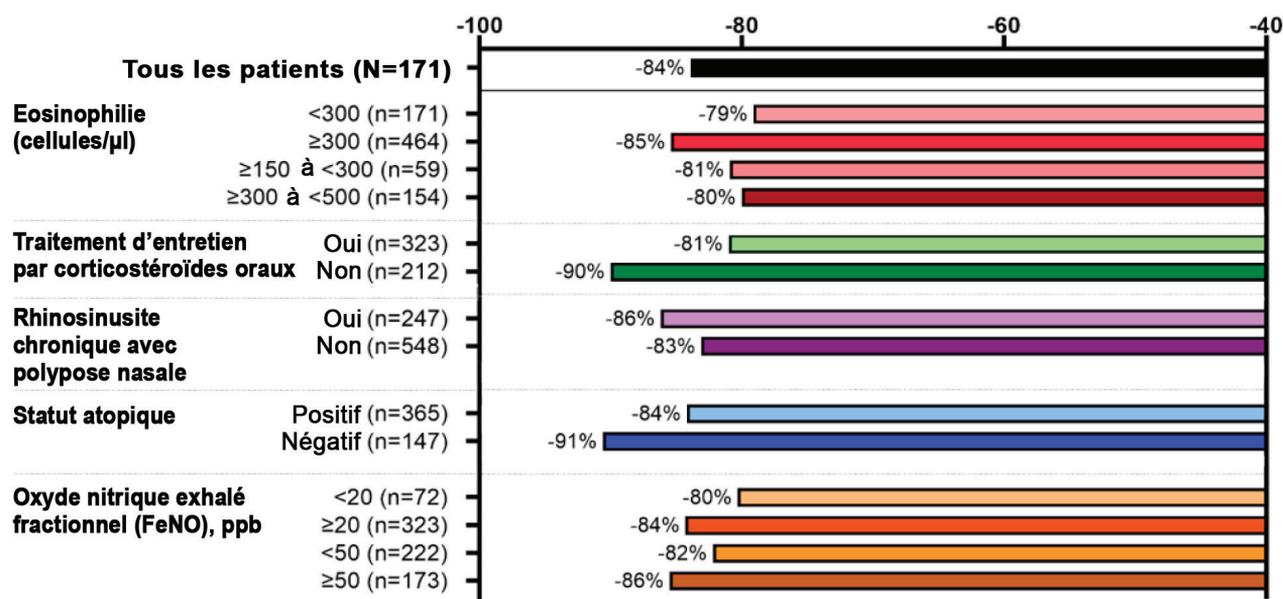
totale atteinte d'asthme sévère à éosinophiles ainsi que chez les patients avec rhinosinusite chronique avec polypose nasale.²

Plus d'un tiers (35%, n=32/92) des patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles ont obtenu une rémission clinique à 6 mois après un traitement par *Fasenra* dans un contexte de vie réelle.²

Chez les patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles et de comorbidités liées à la rhinosinusite chronique avec polypose nasale, cette proportion était encore plus élevée, avec 44% (n=15/34) atteignant une rémission clinique.²

La rémission clinique était évaluée sur la base d'un critère composite prédéfi-

Figure 1: Réduction relative de l'asthme sévère à éosinophiles par rapport au niveau initial (en %)



d'après Jackson D, et al.

Asthma exacerbation rate reduction with benralizumab in an integrated analysis of the real-world XALOC-1 study. Thematic poster presentation: PA4187. European Respiratory Society (ERS) International Congress 2022.



«Trop souvent, les patients sont insuffisamment contrôlés malgré un traitement antiasthmatique standard à des doses élevées.^{5,6,7}»

Conclusion du Professeur David Jackson (Severe Asthma Centre, Guy's et St Thomas' NHS Trust) investigateur principal de l'étude XALOC-1:

«Ces données remarquables, issues de la vie réelle, ont montré que le traitement par Fasenera était associé à une réduction importante des exacerbations chez les patients de tous les principaux sous-groupes d'asthme sévère à éosinophiles. Alors que nous nous efforçons d'améliorer les résultats pour nos patients, il est essentiel de mieux comprendre l'efficacité des traitements de l'asthme sévère en pratique clinique quotidienne.»

Dr R. Dehesbaye
pour Semper Luxembourg
en collaboration avec AstraZeneca

ni, incluant l'absence d'exacerbations, l'absence de traitement d'entretien par corticostéroïdes oraux, le contrôle des symptômes asthmatiques (ACT ≥ 20) et l'absence de diminution du VEMS de 200 ml ou plus par rapport au niveau initial. L'analyse ImPROVe a porté sur 205 patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles en Allemagne.²

Fasenera en pratique

Fasenera (benralizumab) est un anticorps monoclonal qui se lie directement au récepteur alpha de l'IL-5 sur les éosinophiles et attire les cellules natural killer pour induire une déplétion rapide et quasi-complète en éosinophiles par apoptose (mort cellulaire programmée).⁸⁻⁹

Fasenera est actuellement approuvé en tant que traitement d'entretien

d'appoint de l'asthme sévère à éosinophiles aux Etats-Unis, dans l'Union européenne, au Japon et dans d'autres pays, et est approuvé en auto-administration aux Etats-Unis, dans l'Union européenne et dans d'autres pays.

Les études cliniques avec Fasenera ont porté globalement sur quasiment 4.000 patients.⁹⁻¹⁴

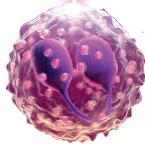
Enfin, environ 120.000 patients ont été traités par FASENERA® dans le monde entier¹⁵. Après 5 ans de traitement avec Fasenera, aucun nouveaux signaux de sécurité n'ont été observés et les taux d'incidence des effets indésirables étaient similaires à ceux du placebo¹⁶ dans les études précédentes*. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés étaient les maux de tête et la pharyngite.³

Références:

1. Jackson D, et al. Asthma exacerbation rate reduction with benralizumab in an integrated analysis of the real-world XALOC-1 study. ERS Thematic poster presentation: PA4187. Presentation at the European Respiratory Society (ERS) International Congress 2022, 6 September 2022; 13:00-14:00 CEST.
 2. Korn S, et al. Early response and remission with benralizumab in patients with severe asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) in the prospective real-world ImPROVe Asthma study. ERS Thematic poster presentation: PA4189. Presentation at the European Respiratory Society (ERS) International Congress 2022, 6 September 2022; 13:00-14:00 CEST.
 3. European Medicines Agency. Fasenera, Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenera-epar-product-information_en.pdf. [Last accessed September 2022].
 4. The Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. [Online]. Available at: http://globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2018.pdf. [Last accessed: September 2022].
 5. Chung KF, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation, and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343-73.
 6. Wenzel, Severe Asthma in Adults. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:149-160.
 7. Peters SP, et al. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. Respir Med 2006;100:1139-51.
 8. Kolbeck R, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1344-1353.e2.
 9. Pham TH, et al. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. Respir Med. 2016;111:21-29.
 10. Bleecker ER, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388:2115-2127.
 11. FitzGerald JM, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388:2128-2141.
 12. Nair P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med. 2017;376:2448-2458.
 13. 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, open-label, single-arm study. Lancet Respir Med. 2022;10:47-58.
 14. Harrison TW, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Respir Med. 2021;9:260-274.
 15. Data on File: AstraZeneca 2022. REF-153839.
 16. Bourdin A, et al. Oral presentation at ATS 2021 International Conference. May 14-19, 2021. ATS Web site: <https://conference.thoracic.org/program/abstractsearch.php?sid=P5837>. Accessed May 2021.
- *. Etudes précédentes: SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA. Dans SIROCCO, CALIMA et ZONDA, les patients ont reçu un placebo ou du benralizumab 30 mg SC, Q4W ou Q8W (3 premières doses Q4W); dans BORA, les patients recevant le placebo ont été randomisés pour benralizumab Q4W ou Q8W et ont le même traitement dans MELTEMI.



BRING ZER to LIFE



FASENRA[®] 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

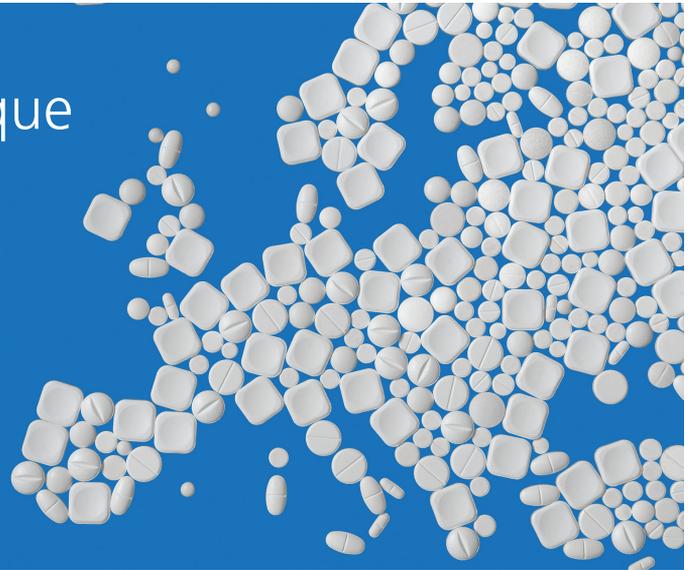
INFORMATIONS ESSENTIELLES: 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie. Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE *Seringue préremplie* Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL. *Stylo prérempli* Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL. *Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection) en seringue préremplie. Solution injectable (injection) en stylo prérempli (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 éosinophilie non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par Fasenra doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Si le médecin prescripteur le juge adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer Fasenra eux-mêmes après qu'ils aient reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection sous-cutanée et les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP) qui doit les alerter sur la nécessité d'un suivi médical. L'auto-administration ne doit être envisagée que chez les patients qui ont déjà expérimenté le traitement par Fasenra. **Posologie** La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose pour compenser l'oubli. Fasenra est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins. **Sujets âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance rénale et hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **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** Ce médicament 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 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 cas de réaction anaphylactique de sévérité variables ont été rapportés. **Tableau des effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le benralizumab au cours des études cliniques et par l'expérience acquise depuis la commercialisation. La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 1. Tableau des effets indésirables** *La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale ». **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. *** Voir « Description d'un effet indésirable particulier ». **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. Les événements étaient transitoires. **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 (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. Il y a eu 108 adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans inclus dans les études de phase 3 (Etude 1 : n = 53, Etude 2 : n = 55). Parmi ceux-ci, 46 ont reçu le placebo, 40 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis une fois toutes les 8 semaines, et 22 ont reçu le benralizumab toutes les 4 semaines. Les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 86) des Etudes 1 et 2 ont poursuivi le traitement par benralizumab dans l'Etude 4 pendant une durée maximale de 108 semaines. 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 la 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.notifieuneffetindesirable.be e-mail: adm@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 : crpy@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.etal.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 S-151 85 Södertälje Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie EU/1/17/1252/0021 stylo prérempli **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2022 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> S

Spécialité	Prix Public TVA ind.	Remboursement
Fasenra [®] 30 mg	2349,65 €	100%

Classe de systèmes d'organes MedDRA	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

Stratégie pharmaceutique européenne, **concept des 3As & usage compassionnel** du médicament au Luxembourg



Le Dr Anna Chioti revient sur sa contribution à l'événement du 30 novembre consacré au 150^e numéro de Semper. Elle y a présenté les grandes lignes de la stratégie pharmaceutique européenne, le concept des 3As (approvisionnement, accessibilité et abordabilité des médicaments), ainsi que sa vision du rôle de la Division de la Pharmacie et des Médicaments dans l'adoption de mesures et la mise en place de solutions pragmatiques pour permettre aux patients luxembourgeois d'accéder à l'innovation thérapeutique.

Pourquoi une stratégie pharmaceutique pour l'Europe?

Adoptée le 25 novembre 2020, la stratégie pharmaceutique pour l'Europe vise à créer un cadre réglementaire évolutif et à soutenir l'industrie dans la promotion de la recherche et des

technologies qui atteignent réellement les patients afin de répondre à leurs besoins thérapeutiques tout en remédiant aux défaillances du marché. Elle vise également à remédier aux faiblesses révélées par la pandémie de coronavirus via des mesures appropriées pour renforcer le système. La stratégie repose sur 4 piliers:

Cette initiative est conforme à la nouvelle stratégie industrielle pour l'Europe et aux priorités définies dans le pacte vert européen, le plan européen de lutte contre le cancer et la stratégie numérique européenne.

Les défis du secteur

Partout dans l'UE, les citoyens s'attendent à bénéficier d'un accès égal à des thérapies sûres, modernes et abordables. Les médicaments jouent un rôle important à cet égard, car ils offrent des options thérapeutiques pour le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies. Le secteur pharmaceutique européen est un contributeur majeur à l'économie de l'UE en termes de création d'emplois hautement qualifiés et d'investissements dans l'innovation.

La numérisation et l'innovation dans l'utilisation des données du monde réel ouvrent de nouvelles possibilités dans la manière dont les médicaments sont développés et utilisés. Cependant, les thérapies innovantes n'atteignent pas tous les patients à



Veiller à ce que les patients de toute l'Europe disposent de **nouveaux médicaments et thérapies** dans leur pays rapidement et en toutes circonstances, et qu'il y ait **moins de pénuries de médicaments**.



Contribuer à rendre les **médicaments plus abordables** et à augmenter le «rapport qualité-prix» des dépenses médicales.



Tirer parti de la **numérisation** et veiller à ce que l'innovation et les sciences et technologies émergentes répondent aux besoins thérapeutiques des patients, tout **en réduisant l'empreinte environnementale**.



Réduire la dépendance directe vis-à-vis des matières premières provenant de pays non membres de l'UE, inciter d'autres pays à harmoniser les normes internationales de qualité et de sécurité des médicaments et **aider les sociétés pharmaceutiques européennes à faire face à la concurrence mondiale** sur un pied d'égalité.

travers l'Europe à la même vitesse et les patients pourraient ne pas avoir accès aux médicaments dont ils ont besoin en raison de pénuries. La pandémie sans précédent de coronavirus a encore démontré à quel point il est important de disposer d'un système résistant aux crises et de garantir la disponibilité des médicaments en toutes circonstances.

Dans le même temps, la population européenne vieillit et l'UE est confrontée à une charge croissante de maladies et à des menaces sanitaires émergentes telles que la COVID-19. De plus, les systèmes de santé et les patients supportent difficilement le coût des médicaments. L'UE devient également de plus en plus dépendante des pays tiers pour l'importation de médicaments et de leurs principes actifs. Des questions telles que la résistance aux antimicrobiens et la durabilité environnementale des médicaments sont également préoccupantes.

La stratégie, à travers ses objectifs décrits ci-dessus, est un instrument politique qui vise à relever ces défis importants et à adapter le système pharmaceutique de l'UE dans les années à venir.

Le concept des 3As

Le concept reprend trois mots clés issus de cette stratégie pharmaceutique européenne, à savoir la nécessité d'as-

surer un approvisionnement suffisant en médicaments, de garantir un accès rapide au marché et la mise à disposition à un prix abordable pour les patients et les systèmes de santé.

Availability

L'indisponibilité des médicaments est en augmentation en Europe et a un impact considérable sur les patients. Les pénuries de médicaments touchent tous les secteurs de la santé et concernent à la fois des médicaments vitaux essentiels et des médicaments très couramment utilisés.

Le rapport d'une enquête menée par l'Association Européenne des Pharmaciens Hospitaliers en 2018 montre des pourcentages très élevés de signalement de pénuries se produisant sur une base hebdomadaire voire quotidienne, comme on peut le voir sur la carte de l'Europe ci-dessous, avec des taux dépassant les 50% partout et dépassant même les 80% dans une majorité de pays.

Les causes des pénuries sont multifactorielles, dont les problèmes liés à la chaîne d'approvisionnement, ceux liés à la demande et les problèmes en lien avec la réglementation. Parmi les problèmes d'approvisionnement il faut considérer les problèmes de fabrication, l'indisponibilité des matières premières, les problèmes logistiques et les problèmes commerciaux. En revanche, les problèmes de demande incluent une gestion des stocks qui se fait de plus en plus «juste à temps» (c'est-à-dire une méthode de gestion des stocks dans laquelle les marchandises ne sont reçues des fournisseurs que lorsqu'elles sont nécessaires), une demande plus élevée, une demande saisonnière et une demande imprévisible. Les causes des pénuries ont évolué ces dernières années et ont pris une ampleur assez considérable suite à la crise liée au covid et à la guerre en Ukraine.

Du côté réglementaire, un facteur important est l'absence d'une définition unifiée de la pénurie de médicaments.

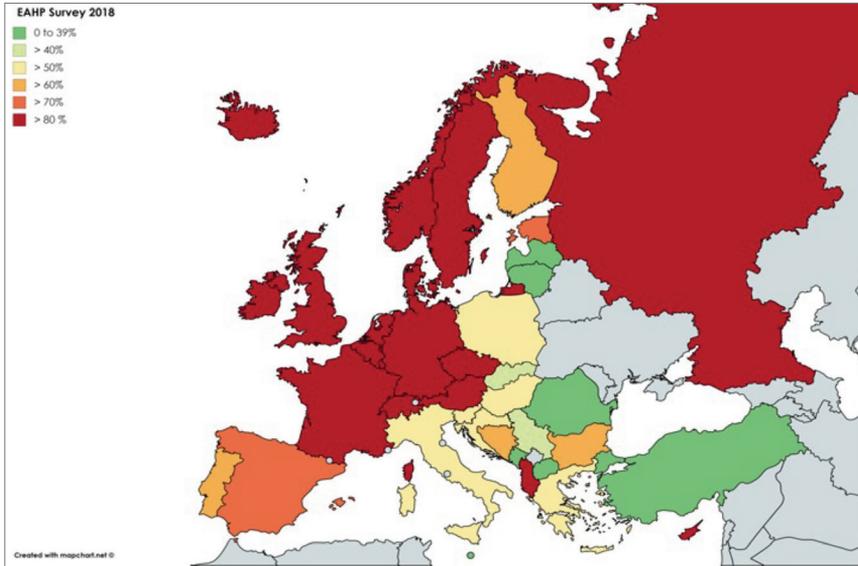
Il n'existe pas de définition standardisée de la pénurie de médicaments à l'échelle mondiale. La définition varie d'une autorité de régulation à l'autre. Certaines autorités définissent la pénurie de médicaments du côté de l'offre, et d'autres la définissent du côté de la demande. Certaines autorités la définissent en fonction du niveau en médicaments dans la chaîne d'approvisionnement (qu'il s'agisse d'une faible offre ou d'une demande accrue), et d'autres le définissent, par exemple, en fonction du délai ou de la durée de l'incapacité de dispenser à un patient dans un délai précis.

Comment peut-on dès lors tenter de résoudre ces problématiques complexes? Sur le terrain, en première ligne, le professionnel de santé doit être bien informé des pénuries pour être prêt à proposer des alternatives. De son côté, le régulateur doit s'adapter en étant plus flexible avec l'octroi de dérogations permettant l'importation de produits n'ayant pas d'AMM sur le territoire national.

Au niveau national, la DPM a mis en place un comité stratégique dédié à la gestion des pénuries et qui est composé de plusieurs groupes de travail dédiés à différents axes (monitoring de données, arbres décisionnels pour les alternatives aux produits manquants, communication aux professionnels de santé et aux patients).

Au niveau européen, l'EMA a mis en place un système de notification obligatoire pour l'industrie et s'assure du partage des informations avec toutes les autorités compétentes de tous les états membres de l'UE. A terme, une plateforme sera disponible qui permettra notamment d'identifier où on pourrait se procurer un médicament manquant dans un pays. D'ici là, le projet CHESSMEN, une «action conjointe sur les pénuries», est un plan triennal commençant à la fin de 2022 pour améliorer les systèmes nationaux de lutte contre les pénuries de médicaments de manière harmonisée et auquel participe la DPM.





dicator» et son édition 2021 inclut des données pour le Luxembourg.

Le graphe ci-dessous montre le taux de disponibilité tous produits pour la période 2017-2020, mesuré par le nombre de médicaments disponibles pour les patients dans les pays européens au 1^{er} janvier 2022. Pour la plupart des pays, il s'agit du moment où le produit accède à la liste de remboursement, y compris les produits à disponibilité limitée. On peut voir comment se situe le Luxembourg (en rouge) par rapport aux pays limitrophes (en jaune).

Le Luxembourg est moins bien loti que ses voisins mais reste légèrement au-dessus de la moyenne européenne. Cependant, si on se penche sur certains produits spécifiques comme les médicaments oncologiques ou bien les médicaments orphelins, le Luxembourg est en dessous de la moyenne européenne.

Cependant, il existe quand même une possibilité d'avoir accès sous certaines conditions. La mise à disposition et prise en charge de médicaments pour des motifs d'intérêt général ou de santé publique et non encore accessibles sur le marché luxembourgeois est limitée au patient souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ce patient ne pouvant pas être traité de

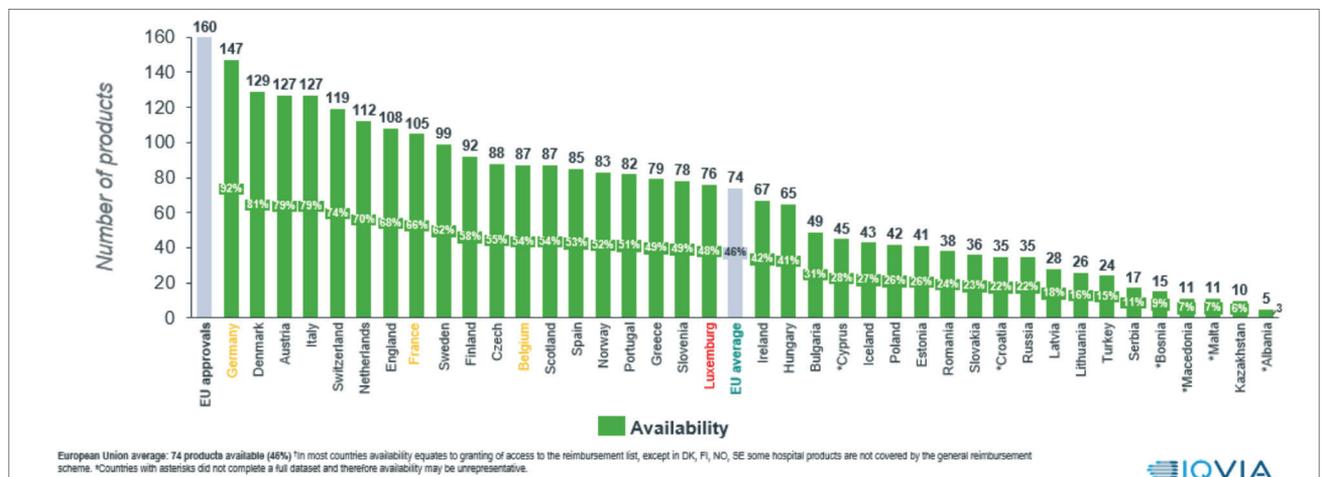
De plus, en ce qui concerne les médicaments critiques ou les situations de pénuries causées par des crises majeures (p.ex. pandémie, guerre) l'EMA coordonne un groupe stratégique avec les représentants des états membres, dont la DPM pour le Luxembourg.

Accessibility

Garantir l'accès aux médicaments, c'est s'assurer que les patients disposent en temps opportun un accès abordable à des médicaments sûrs et efficaces. Le débat sur l'accès porte sur les dépenses pharmaceutiques et le prix des médicaments et leur remboursement par les systèmes de santé et la sécurité sociale.

Mais la feuille de route pour l'accès au marché des médicaments est complexe. Dans la recherche de solutions pour garantir un accès abordable et durable aux patients, le débat ne se limite pas aux questions techniques liées aux politiques de tarification, de remboursement et d'approvisionnement. Il porte également sur la chaîne de valeur globale et les mécanismes actuels d'incitation à l'innovation.

Une étude réalisée par IQVIA en collaboration avec EFPIA a dressé une carte de la disponibilité et des délais d'accès des patients à 160 médicaments innovants dans 39 pays européens. Cette étude s'appelle «Patients W.A.I.T. (Waiting to Access Innovative Therapies) In-



European Union average: 74 products available (46%) *In most countries availability equates to granting of access to the reimbursement list, except in DK, FI, NO, SE some hospital products are not covered by the general reimbursement scheme. *Countries with asterisks did not complete a full dataset and therefore availability may be unrepresentative.

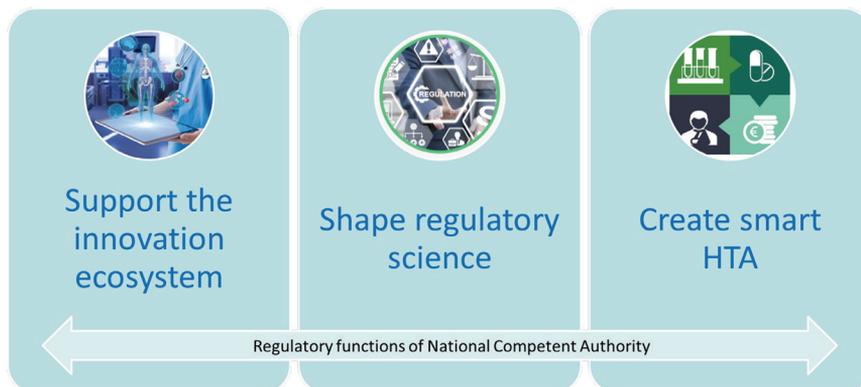
manière satisfaisante par un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché au Luxembourg et y commercialisé.

Ceci veut dire que ces médicaments sont accessibles via une prescription individuelle au patient, établie par un médecin traitant et qui introduit la demande auprès de la Direction de la santé (DPM) à l'aide d'un formulaire dédié. Le médecin s'engage à informer le patient et obtenir son consentement signé et prend la responsabilité de faire le suivi de l'efficacité et de la sécurité du traitement. La demande doit être accompagnée d'un rapport médical détaillé justifiant le recours au traitement avec à l'appui les études cliniques étayant l'efficacité et l'utilisation ou du résumé des caractéristiques du produit le cas échéant. Sur base de l'autorisation du Directeur de la santé, la prise en charge est assurée en vertu de l'article 22 du code de la Sécurité sociale.

Affordability

En ce qui concerne la notion d'abordabilité des médicaments, les acteurs de la santé en Europe et partout dans le monde, font face au défi de trouver un équilibre entre l'accès aux médicaments innovants et les questions de viabilité financière et d'équité pour les patients. A cet égard, la «Stratégie pharmaceutique pour l'Europe» de la Commission européenne vise, entre autres, à soutenir les investissements dans la R&D de médicaments innovants et à promouvoir la concurrence sur le marché des médicaments hors brevet.

L'Organisation de coopération et de développements économiques (OCDE) a, entre autres, prôné la transparence des prix sur les marchés des médicaments, notamment sur la manière dont les prix sont fixés par l'industrie pharmaceutique, quels prix nets sont négociés entre un payeur de soins de santé et une entreprise dans le cadre d'un accord, quels critères de tarification (et de remboursement) des médicaments sont appliqués par un pays. Bien qu'il existe de solides arguments



théoriques en faveur de la transparence des prix des médicaments, un récent rapport de l'Observatoire européen des systèmes et des politiques de santé a conclu que l'impact de la transparence des prix sur l'innovation et l'accès durable aux médicaments dans la pratique reste flou.

Par ailleurs, il est nécessaire de renforcer la collaboration réglementaire entre les pays. À cet effet, les exigences en matière de preuves doivent être davantage rationalisées entre les autorités réglementaires des différents pays et entre les autorités réglementaires impliquées dans les différentes étapes du cycle de vie du médicament. Des initiatives telles que EUnHTA sont dès lors les bienvenues. En outre, les pays peuvent augmenter leur pouvoir de négociation en collaborant par le biais de programmes régionaux d'achat de médicaments, comme l'initiative Beneluxa, à laquelle participe le Luxembourg.

Un cadre légal en évolution

Face aux défis que posent les 3 As et la nécessité de proposer des solutions adaptées et face aux développements technologiques et scientifiques, le cadre réglementaire est remis en question et doit dès lors évoluer. C'est notamment un objectif poursuivi par la stratégie pharmaceutique européenne qui guide également la stratégie de l'EMA et celle des autorités compétentes des états membres de l'UE.

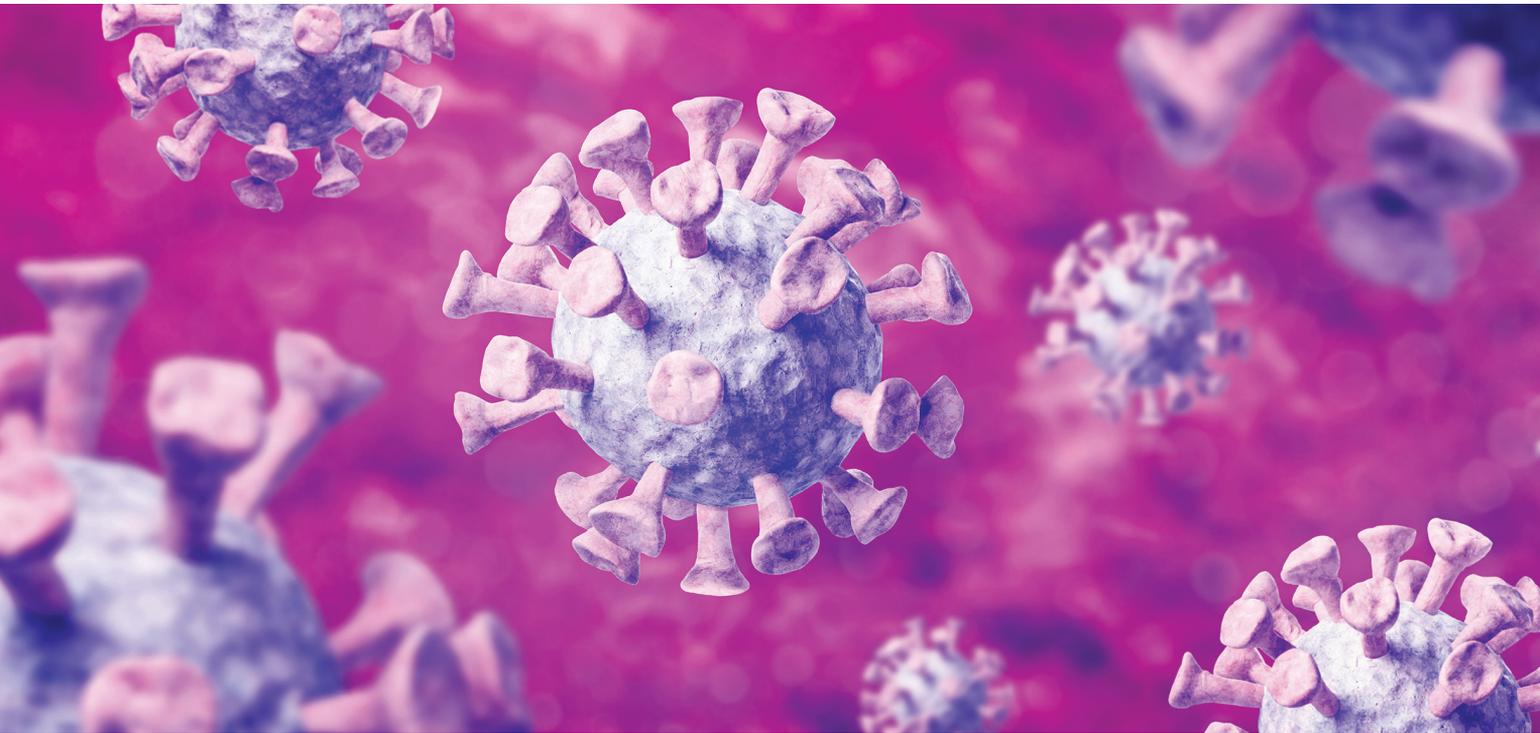
Au Luxembourg, la stratégie de création de l'Agence Luxembourgeoise

des Médicaments et Produits de Santé (ALMPS) a intégré ces éléments dès la rédaction et le dépôt en février 2020 du projet de loi 7523 portant sa création. La création de l'ALMPS vise à améliorer l'accès des patients aux médicaments et produits de santé innovants mais aussi de permettre la mise sur le marché d'applications digitales de santé sûres, efficaces et de haute valeur ajoutée (au niveau médical et sociétal). Elle aura pour objectif de développer des procédures accélérées, de contribuer activement à des actions communes (p.ex. Beneluxa) au niveau régional et européen et de lutter contre les pénuries de médicaments et produits de santé. Elle assurera également un rôle actif dans la coopération européenne pour les travaux d'évaluation des technologies de santé (HTA). Enfin, elle pilotera la révision de la législation pharmaceutique nationale pour permettre au Luxembourg de devenir un acteur clé dans le paysage pharmaceutique et technologique médical européen. ■

Vous pouvez retrouver en ligne la présentation du Dr Chiotti sur ce sujet lors de la conférence Semper 150 (30 novembre 2022).



semper.lu/S153-REG



COVID-19, hépatites virales, VIH: update sur les maladies virales

Au mois d'octobre était organisé à l'initiative des laboratoires Gilead un symposium sur les maladies virales. Invités à Luxembourg pour l'occasion, le Professeur Maya Hites et le Pr Christophe Moreno, respectivement infectiologue et hépatologue à l'Hôpital Erasme, ainsi que le Dr Rakan Nasreddine, infectiologue au CHU Saint-Pierre à Bruxelles.

Covid-19: l'ultramarathon

En charge d'ouvrir la réunion, le **Pr Maya Hites**, membre de la taskforce COVID-19 en Belgique, a évoqué ce qu'elle intitulait un ultramarathon contre la mort, à savoir la quête des traitements contre la COVID-19, avec un focus sur les antiviraux et les immunomodulateurs.



Virages à 360°, variants et évolutivité

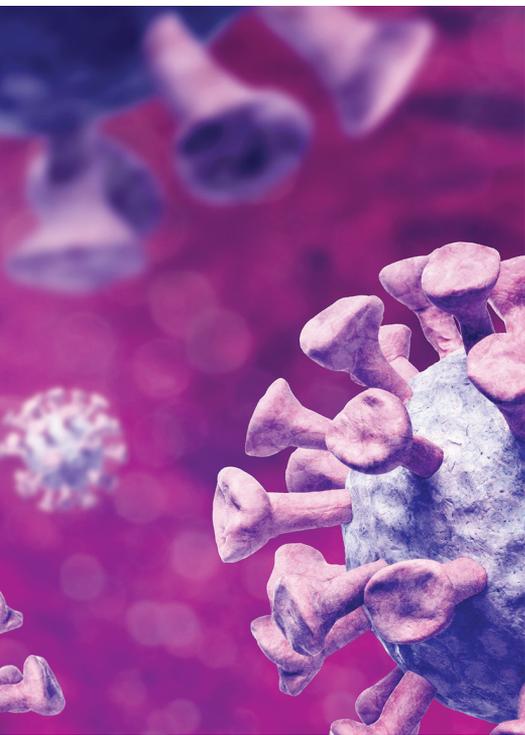
L'exemple du **remdésivir**, prodrome d'un agent antiviral développé pour traiter les infections à Ebola, est une belle illustration de cette course. Cet analogue de l'adénosine qui se fixe sur la RNA polymérase afin d'arrê-

ter prématurément la transcription virale avait montré dans des études chez les primates une réduction de la charge virale au niveau pulmonaire et des lésions pulmonaires lorsqu'il était administré 12 heures après l'inoculation du MERS-CoV.

Son essai dans la COVID-19 était logique et cohérent, mais il aura fallu

attendre plus d'une année, entre mars 2020 et fin 2021, pour que l'essai Pinetree montre l'efficacité du remdésivir pour prévenir la progression vers une forme sévère de COVID-19 chez les patients ambulatoires chez des patients non vaccinés.

Néanmoins, l'étude a été arrêtée précocement pour des raisons administratives, incluant moins que la moitié des patients originellement prévus. Et enfin, en septembre 2022, l'essai Solidarity délivrait ses résultats finaux et le remdésivir était intégré dans les guidelines de l'OMS pour la prise en charge des formes non sévères et des formes sévères non critiques, avec une recommandation conditionnelle.



stades, mais leur efficacité a été mise à mal au fil du temps en raison de l'évolution de variants.

Autre antiviral, le **molnupiravir**, développé pour traiter les infections à influenza, a montré au départ des résultats encourageants chez des patients ambulatoires, avec une diminution des décès et des hospitalisations. Mais le nombre nécessaire à traiter pour éviter une hospitalisation ou un décès, de 33 patients, ainsi que la mutagénicité sur le virus lui-même ont limité son utilisation. Enfin, la combinaison **nirmatrelvir + ritonavir**, au mécanisme d'action original (le nirmatrelvir freinant la réplication du virus, tandis que le ritonavir freine la dégradation du nirmatrelvir), est une des combinaisons les plus récentes approuvées pour le traitement curatif de la maladie précoce.

Immunomodulation versus orage cytokinique

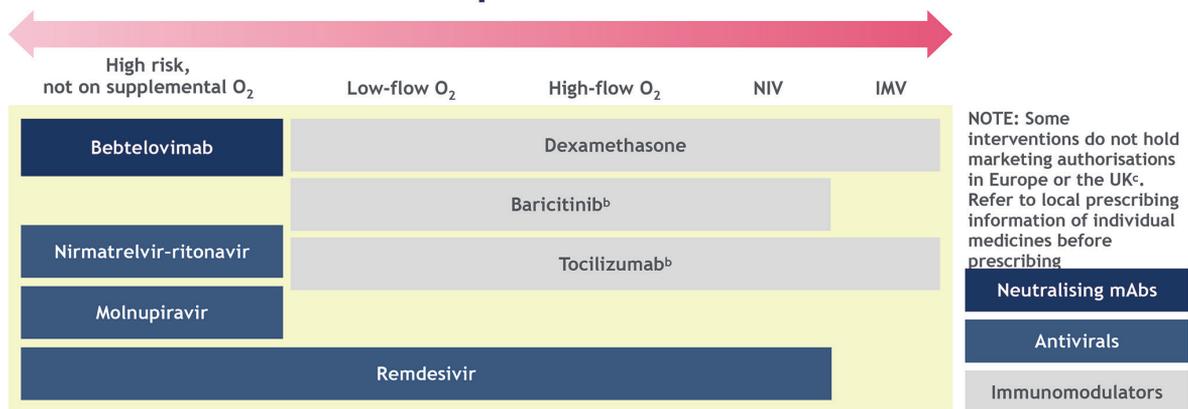
Après l'avènement de la dexaméthasone comme traitement de référence pour prévenir l'orage cytokinique chez les patients hospitalisés pour COVID-19, la piste des immunomodulateurs a été explorée. Notamment les inhibiteurs JAK-1/2, qui permettent d'inhiber la production d'interleukine 6 et d'interféron gamma, dont on a montré l'intérêt en association avec les corticoïdes chez les patients hospitalisés. Aujourd'hui, le baricitinib est intégré aux recommandations OMS pour les patients dont l'évolution reste défavorable malgré le traitement par dexaméthasone. On dispose donc de médicaments dans la maladie tardive, mais la disponibilité et l'accessibilité de certains d'entre eux reste problématique.

Enfin, on sait qu'aujourd'hui, les infections à Omicron sont peu sévères pour la plupart des patients. Cependant, les patients immunodéprimés paient toujours un lourd tribut à la maladie. De plus, leur réponse aux vaccins n'est pas aussi efficace. Davantage d'études cliniques sur les thérapies contre la COVID-19 sont donc toujours nécessaires. ■

De même, se fixant au domaine de liaison du récepteur du SARS-CoV2, les anticorps monoclonaux ont été intégrés aux schémas de traitement des infections à SARS-CoV2, à tous les stades, de la prophylaxie post-exposition chez des individus exposés à SARS-CoV-2 mais asymptomatiques, au traitement curatif à différents

On voit donc l'évolution des traitements au fil du temps et en fonction du stade de la maladie, avec le retour potentiel dans le traitement de la maladie tardive chez des patients hospitalisés, du **remdesivir**, bien toléré et qui pourrait potentiellement aider à empêcher la progression vers une forme plus sévère.

Available treatments that are used at different points in the COVID-19 disease spectrum^{1,a}



Remdesivir is indicated for the treatment of COVID-19 in adults and adolescents (aged 12 to <18 years and weighing at least 40 kg) with pneumonia requiring supplemental O₂ (low- or high-flow O₂ or other NIV at start of treatment), and in adults who do not require supplemental O₂ and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19²

^a This diagram illustrates the timing of treatments during the treatment pathway only and does not indicate concomitant use of these therapies; ^b If baricitinib and tocilizumab are not available or not feasible to use, tofacitinib can be used instead of baricitinib and sarilumab can be used instead of tocilizumab; ^c Bebtelovimab, bamlanivimab and etesevimab do not hold marketing authorisations in the UK or Europe and Molnupiravir, sarilumab and tofacitinib do not hold marketing authorisation in the EU. Additionally, baricitinib is not approved for use in COVID-19 in either the UK or EU

NIV: invasive mechanical ventilation; NIV: non-invasive mechanical ventilation

1. NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (Apr 2022); available at <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>; 2. Veklury SmPC 2022.



Quoi de neuf dans les hépatites?

En matière d'hépatites, c'est pour l'hépatite B et l'hépatite delta que les choses bougent, estime le **Pr Christophe Moreno**. L'hépatite C est en effet aujourd'hui maîtrisée, et sa problématique concerne son dépistage.

Efficacité du switch vers le ténofovir alafénamide fumarate (TAF)

Dans l'hépatite B, les études marquantes sont notamment l'étude HE-RACLIS-TAF¹, qui a évalué la sécurité et l'efficacité à deux ans chez des patients atteints d'hépatite B chronique switchés au **ténofovir alafénamide fumarate (TAF)**. Les résultats ont montré qu'avec le temps, un nombre croissant de patients atteignent une répllication virale indétectable, normalisent leurs transaminases et voient leur fonction rénale s'améliorer.

De même, l'étude d'Ogawa², portant sur 270 patients, a montré que le switch vers le TAF augmente les taux de réponse complète et stabilise la fonction rénale. La densité minérale osseuse s'améliore aussi de manière significative, quel que soit le régime antérieur. Enfin, plus intéressant, une méta-analyse³ des données de patients individuels provenant de 11 études d'observation réalisées en Asie de l'Est (n=42 939) a montré que les patients traités par **ténofovir disoproxil fu-**

marate (TDF) ont un risque d'hépatocarcinome réduit de 23% par rapport à ceux recevant l'**entécavir (ETV)**.

Pendant combien de temps?

Faut-il poursuivre le traitement anti-viral à vie? Différentes études se sont penchées sur cette question. Ainsi, Berg et al.⁴ ont montré dans l'étude FINITE, sur un échantillon de 44 patients, qu'après l'arrêt du traitement par TDF chez des patients non-cirrhotiques HBeAg-négatifs, on peut chez plus de la moitié des patients maintenir l'arrêt à trois ans, mais surtout que pour une part des patients on obtient une séroconversion HBs (perte de l'HBsAg).

Tout récemment, une méta-analyse⁵ a montré qu'on observe 40 et 60% de rechutes virales à 6 mois et à un an, respectivement. Cependant, sur le plan clinique (élévation des transaminases), on constate qu'un an après l'arrêt du traitement, deux-tiers des patients ne présentent pas de récurrence clinique, et la perte de l'AgHBs semble augmenter après l'arrêt, pour atteindre 20 à 30% après 4 ans.

En conclusion, il est possible d'arrêter le traitement antiviral chez certains patients, sélectionnés en fonction de la clinique (patients non cirrhotiques avec F0 à F2 et moyennant un suivi régulier).

Virus delta, 45 ans plus tard

Découvert en 1977, ce virus à ARN mono-brin dépend du HBV pour sa propagation. Sa prévalence est faible dans nos pays, mais la maladie peut s'observer chez des patients originaires de certains pays de l'est ou de certains pays subsahariens. Lorsqu'on la recherche chez les patients HBsAg+, on retrouve des anticorps dans 6 à 10% des cas et, chez une part d'entre eux, une réelle infection (HDV RNA+)^{6,7}.

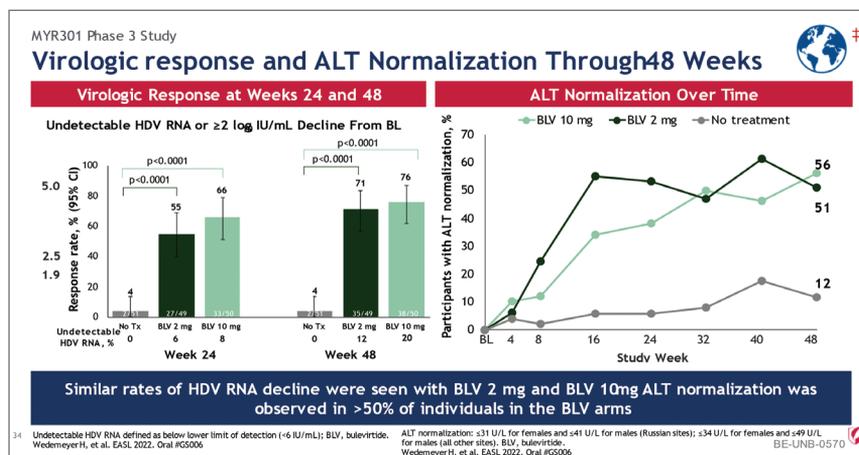
Son dépistage a un sens, car la co-infection HBV-HDV est une maladie beaucoup plus agressive que la mono-infection⁸. On estime en effet que 30% des patients avec co-infection développeront une cirrhose beaucoup plus rapidement (5 ans), et que 15% de ces malades cirrhotiques développeront un hépatocarcinome.

Le bulévirtide, traitement approuvé pour la co-infection HBV-HDV

Le bulévirtide est le premier traitement approuvé pour les patients HBV-HDV. Il permet d'obtenir à 48 semaines une diminution significative de l'ARN HDV et une normalisation des transaminases chez près de 50% des patients⁹. Sur le plan de la réponse virologique, la chute de la virémie est progressive jusqu'à 48 semaines, avec des réductions significatives de la fibrose hépatique évaluée par l'élastographie. Enfin, la monothérapie par bulévirtide est globalement bien tolérée. ■

Références:

1. Papatheodoridis G, et al. EASL 2022. Poster #SAT374
2. Ogawa E, et al. EASL 2022. Poster #SAT442
3. Choi W-M, et al. EASL 2022. Poster #SAT433
4. Berg T et al, J Hepatol 2017
5. Hall et al, Gut 2022
6. Palom A, et al. EASL 2022. Poster #THU367; 2. Palom A, et al. AEEH 2022. Poster #P076
7. Brichtler S, et al. EASL 2022. Poster #THU355
8. Kamal H et al. J Viral Hepat. 2021
9. Wedemeyer H, et al. EASL 2022. Oral #GS006



VIH: les défis d'aujourd'hui et de demain

C'est au **Dr Rakan Nasreddine**, infectiologue au CHU Saint-Pierre à Bruxelles, qu'est revenu de brosse le bilan de la pandémie de VIH en 2022.



En chiffres, selon le rapport ONUSIDA 2021:

- 38,4 millions personnes dans le monde vivent avec le VIH
- 54% de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sont des femmes et des filles
- 84,2 millions personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie
- 40,1 millions personnes sont mortes de maladies liées au sida depuis le début de l'épidémie, la mortalité baisse, passant de 2 millions en 2004 à 650 000 en 2021 (réduction de 68%)

Depuis 2010, les nouvelles infections au VIH ont diminué de 32%, passant de 2,2 millions à 1,5 million en 2021, mais 1,5 million de personnes ont été nouvellement infectées en 2021 (dont 49% de femmes et de filles).

Enfin, au Luxembourg 1400 personnes vivent avec le VIH, une incidence de 0.07 sur 1000 habitants (référence: UNAIDS country fact sheet 2021).

Maladie chronique

Grâce à la disponibilité de traitements efficaces, le VIH est passé d'une maladie autrefois mortelle à une maladie chronique. Cependant, la population séropositive vieillit, avec émergence de diverses comorbidités.

En effet, l'infection par le VIH entraîne une activation immunitaire avec une inflammation qui persiste malgré le traitement antirétroviral¹⁰, suite à la persistance du réservoir viral, mais aussi à la translocation microbienne à partir du tractus digestif (*leaky gut*).

L'activation immunitaire entraîne par ailleurs une immunosénescence, par vieillissement accéléré des lympho-

cytes T¹¹, de sorte qu'une personne infectée par le VIH est physiologiquement plus âgée, à âge égal, qu'une personne non infectée.

Objectifs à long terme

En 2014, l'organisation ONUSIDA a fixé un objectif ambitieux: mettre fin à l'épidémie de sida d'ici à 2030, avec notamment l'objectif intermédiaire pour 2020 de «90-90-90»:

- 90% diagnostiqués
- dont 90% sous traitement
- dont 90% en suppression virale

En 2021, la situation globale est la suivante:

- 85% diagnostiqués
- dont 75% sous traitement
- dont 68% en suppression virale

Pour y parvenir, le concept de «traitement comme prévention secondaire» est fondamental: il s'agit de traiter le patient de manière à ce que sa charge virale soit suffisamment faible que pour rendre toute transmission virtuellement impossible. C'est le U = U, pour *Undetectable = Untransmissible* (ou I = I,

indéfectable = intransmissible).

Les autres options pour l'avenir sont des traitements de nouvelle classe ciblant plusieurs étapes de la répllication du VIH, comme le lénacapavir, de manière à empêcher le virus de se répliquer et s'intégrer dans la cellule cible, et permettrait, via une injection tous les six mois, d'atteindre un taux de suppression virologique de 88% à la semaine 54¹².

La recherche continue, tant dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour les sujets à risque, que dans les autres voies de recherche: immunothérapies, thérapies géniques, ou encore l'*epigenetic silencing*, pour bloquer et verrouiller les cellules infectées latentes de manière à supprimer toute réactivation même en l'absence de traitement antirétroviral.

Ces thérapies sortent du cadre de cet article, mais elles permettent d'espérer, conclut le Dr Rakan Nasreddine, non pas de voir disparaître les infections au VIH dans un avenir prévisible, mais de mettre fin à la pandémie de VIH en tant que menace sanitaire mondiale. ■

Dr E. Mertens

pour Semper Luxembourg

d'après une réunion scientifique organisée par les laboratoires Gilead

Références:

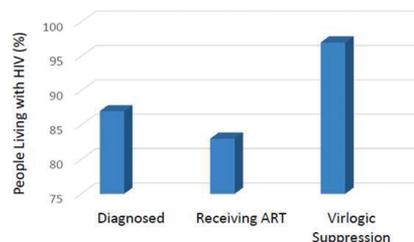
10. Somsouk et al. AIDS. 2015

11. Cao et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009

12. Gupta et al. Abstr 138. CROI 2022

Données pour Luxembourg

- ~1400 adultes et enfants vivant avec le VIH
 - Incidence de 0,07 pour 1000 habitants (tous âges confondus)
- <100 décès d'adultes et d'enfants dus au SIDA



UNAIDS Country Fact Sheet - Luxembourg 2021

BE-LUNB-0648

Les cystites

Les cystites représentent l'un des recours pour infection bactérienne les plus fréquents en médecine générale. Si la plupart des femmes présentent des infections vésicales simples, il est essentiel de prendre en compte des éventuels facteurs de risque afin d'adapter le traitement.

Dr Isabelle Catala

La cystite aiguë simple (aucun facteur de risque de complication)

Le diagnostic est clinique associant une pollakiurie, des brûlures miccionnelles et des urgenturies. La présence d'une hématurie macroscopique est fréquente (30%) et ne constitue pas un signe de gravité de l'infection.

La réalisation d'un ECBU n'est pas systématique, mais la recherche de leucocytes et nitrites positifs par réalisation d'une bandelette urinaire (BU) l'est en revanche.

En première intention, le traitement repose sur l'association fosfomycine-trométamol, 3 g en **prise unique**. **En deuxième intention, il est possible de recourir au pivmécillinam** (400 mg 2 fois par jour pendant **3 jours**). Les autres antibiotiques ne sont pas indiqués.

L'ECBU n'est plus recommandé de façon systématique, sauf en cas d'évolution défavorable (persistance ou aggravation des signes cliniques après 3 jours ou de récurrence précoce dans les 2 semaines).

La cystite aiguë à risque de complications (avec au moins 1 facteur de risque)

En présence de facteurs de risques, la réalisation d'une BU est systématique. En cas de positivité, un ECBU doit être prescrit.

L'ECBU est considéré comme positif si leucocyturie est supérieure ou égale à 104/ml et la bactériurie supérieure ou égale à 103 UFC/ml pour *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* ou supérieure ou égale à 104 UFC/ml pour les autres bactéries. Il est inutile de traiter une colonisation urinaire (ECBU positif sans symptomatologie clinique) sauf chez les femmes en-

Les facteurs de risque de complication des infections urinaires

Ces facteurs de risque incluent la grossesse, toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, l'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min), l'immunodépression grave, un âge supérieur à 75 ans, ou supérieur à 65 ans avec au moins 3 critères de Fried (perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activité physique réduite).

Le diabète, type 1 ou 2, n'est pas un facteur de risque de complication.

ceintes ou en cas de chirurgie urologique programmée.

Si le traitement ne peut être différé, un traitement probabiliste avec adaptation secondaire systématique à l'antibiogramme doit être prescrit. En première intention, et en l'absence d'insuffisance rénale avec un débit de filtration gloméru-

«Les cystites représentent l'un des recours pour infection bactérienne les plus fréquents en médecine générale.»

laire < 45 ml/min ou de traitements itératifs, le nitrofurantoïne **est le traitement de référence** (100 mg 3 fois par jour pendant **7 jours**). **En deuxième intention l'association** fosfomycine-trométamol est recommandée (3 g en **prise unique**).

Si cela est possible (signes cliniques peu invalidants), un traitement différé adapté à l'antibiogramme doit être privilégié. Par ordre de préférence et selon l'antibiogramme l'amoxicilline (1 g 3 fois par jour pendant **7 jours**) **est le traitement de première intention**, suivi du pivmécillinam (400 mg 2 fois par jour pendant **7 jours**), **et en 3^e intention:** la nitrofurantoïne (100 mg 3 fois par jour pendant **7 jours**).

L'ECBU de contrôle n'est pas systématique sauf en cas d'évolution défavorable (persistance ou aggravation des signes cliniques après 3 jours ou récurrence précoce dans les 2 semaines).

La cystite aiguë récidivante (au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois)

Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est identique à celui des cystites simples. La prévention des récurrences et bilan étiologique doivent être discutés idéalement avec un urologue. Il convient d'informer la patiente sur la notion d'apports hydriques suffisants, sur l'importance des mictions non retenues. Le transit intestinal doit être régulé et les spermicides évités.

La canneberge peut être proposée en prévention des cystites récidivantes à *E.coli*, à la dose de 36 mg/j de proanthocyanidine.

Chez les femmes ménopausées et après avis gynécologique, des oestrogènes peuvent être prescrits en application locale.

Si les infections sont particulièrement fréquentes (au moins un épisode par mois), une antibioprophylaxie peut être proposée après réalisation d'un ECBU initial. Deux traitements peuvent être proposés en première intention: soit l'association fosfomycine-trométamol (3 g **en prise unique** tous les 7 jours au maximum ou dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel en cas de cystites post-coïtales) ou triméthoprime (150 mg par jour, 1 fois par jour maximum, au coucher ou dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel en cas de cystites post-coïtales). Le cotrimoxazole est un traitement de deuxième intention (400 mg/80 mg par jour à prendre au coucher ou dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel en cas de cystites post-coïtales).

La nitrofurantoïne est contre-indiquée, les fluoroquinolones et bêta-lactamines doivent être évitées.

Synthèse des antibiothérapies des cystites

	Options thérapeutiques	Durée du traitement antibiotique
Cystite simple sans facteurs de risque de complications	Fosfomycine-trométamol	Prise unique
Cystite simple à risque de complications (au moins un facteur de risque)	Traitement probabiliste avec adaptation secondaire à l'antibiogramme: nitrofurantoin Traitement adapté à l'antibiogramme: amoxicilline	7 jours
Cystite aiguë récidivante (au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois)	Le traitement curatif est celui des cystites simples et en cas d'infections fréquentes (au moins une par mois), une antibioprophylaxie peut être proposée: Fosfomycine-trométamol OU Triméthoprime	Prise unique tous les 7 jours au maximum ou dans les 2 h avant ou après chaque rapport en cas de cystites post-coïtales 150 mg par jour (une fois au coucher) ou dans les 2 h avant ou après chaque rapport en cas de cystites post-coïtales
Colonisation urinaire de la femme enceinte	Pas de traitement probabiliste, traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme Amoxicilline en première intention	7 jours
Cystite aiguë de la femme enceinte	Traitement probabiliste Fosfomycine-trométamol En cas d'échec ou de résistance Amoxicilline	Prise unique 7 jours

Colonisation urinaire et cystite chez la femme enceinte

La survenue d'une éventuelle infection urinaire est très surveillée lors d'une grossesse. Chez les femmes sans risque antérieur d'infection urinaire, une bandelette urinaire (BU) mensuelle doit être réalisée à partir du 4^e mois de grossesse. Si cette BU est positive (leucocytes et/ou nitrites positifs), alors un examen cytobactériologique des urines (ECBU) doit être réalisé.

Chez les femmes à risque antérieur d'infection urinaire (uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle, diabète, antécédents de cystite aiguë récidivante), un **ECBU** est réalisé à la première consultation de suivi de grossesse, puis tous les mois à partir du 4^e mois.

Colonisation urinaire chez la femme enceinte

Chez les femmes enceintes, on parle de colonisation urinaire lorsqu'il existe une bactériurie ≥ 105 UFC/ml monomicrobienne sans manifestations cliniques associées, quel que soit le niveau de leucocyturie.

Le traitement doit être adapté aux résultats de l'antibiogramme: il ne débute donc qu'à réception des résultats (pas de traitement probabiliste donc). **Plusieurs lignes de traitements sont détaillées dans les recommandations de la HAS.**

L'amoxicilline (1 g 3 fois par jour pendant **7 jours**) est le **traitement de première intention**, le pivmécillinam

(400 mg 2 fois par jour, pendant **7 jours**) représente une **alternative de deuxième intention**, l'**association** fosfomycine-trométamol (3 g en **prise unique**) et le triméthoprim (300 mg par jour pendant **7 jours**, à éviter avant 10 semaines d'aménorrhée) suivent dans les ordres de choix de prescription.

Un ECBU de contrôle doit être prescrit 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis ECBU mensuel est nécessaire jusqu'à l'accouchement.

Cystite aiguë de la femme enceinte

La réalisation d'un ECBU est impérative en cas de cystite aiguë chez une femme enceinte. L'interprétation des résultats doit être rigoureuse: l'ECBU est considéré comme positif si leucocyturie est supérieure ou égale à 104/ml et la bactériurie supérieure ou égale à 103 UFC/ml pour *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* et supérieure ou égale à 104 UFC/ml pour les autres bactéries.

Un **traitement probabiliste** doit être débuter sans attendre le résultat de l'antibiogramme: fosfomycine-trométamol (3 g en **prise unique**) en **première intention**, pivmécillinam (400 mg 2 fois par jour pendant **7 jours**) en **deuxième intention**.

En cas d'échec ou de résistance, (c'est-à-dire que l'antibiotique probabiliste n'est pas adapté au résultat de l'antibiogramme) l'amoxicilline (1 g 3 fois par jour pendant **7 jours**) constitue le **traitement de première intention**, le triméthoprim (300 mg par jour pendant **7 jours**, à éviter avant 10 semaines d'aménorrhée) vient en deuxième intention, la nitrofurantoïne (100 mg 3 fois par jour pendant **7 jours**) en **troisième intention**, et le cotrimoxazole (800 mg/160 mg 2 fois par jour pendant **7 jours**, à éviter avant 10 semaines d'aménorrhée) ou l'association amoxicilline + acide clavulanique (1 g 3 fois par jour pendant **7 jours**) en **quatrième intention**.

Un ECBU de contrôle doit être réalisé 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis mensuellement jusqu'à l'accouchement. ■

Bibliographie:

- Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_cystite_durees_antibiotherapies_.pdf
- Infections urinaires de l'adulte / Connaître les particularités de l'infection urinaire au cours de la grossesse. E. PILLY 2020. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-157-nb.pdf>
- Infections urinaires de l'adulte. AFU ECNi https://www.urofrance.org/sites/default/files/chapitre_11_item_157_-_ue_6_-_infections.pdf
- Bon usage des anti-infectieux. SPILF. <https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>

«Le traitement doit être adapté aux résultats de l'antibiogramme: il ne débute donc qu'à réception des résultats (pas de traitement probabiliste donc).»



BIKTARVY®

bictegravir 50mg/emtricitabine 200mg/
tenofovir alafenamide 25mg tablets

maintenant aussi sous blister

Votre traitement VIH

- toujours à portée de main,
- facilitant le suivi des doses,
- et plus discret.



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé pelliculé contient du bictegravir sodique correspondant à 50 mg de bictegravir, 200 mg d'emtricitabine et du fumarate de tenofovir alafenamide correspondant à 25 mg de tenofovir alafenamide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé en forme de bâtonnet, de couleur brun violacé, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et « 3983 » sur l'autre face. Chaque comprimé mesure environ 15 mm x 8 mm. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Biktarvy est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au tenofovir. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. **Posologie:** Un comprimé à prendre une fois par jour. **Doses oubliées:** Si le patient oublie de prendre une dose de Biktarvy et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Biktarvy dès que possible et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Biktarvy et s'en aperçoit plus de 18 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais simplement poursuivre le traitement normalement. Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Biktarvy, il doit prendre un autre comprimé. Si un patient vomit plus d'une heure après la prise de Biktarvy, il n'est pas nécessaire qu'il prenne une autre dose de Biktarvy avant l'heure habituelle de la prochaine prise. **Personnes âgées:** Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans. **Insuffisance rénale:** Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 30 mL/min. Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine estimée < 15 mL/minute) sous hémodialyse chronique. Cependant, l'utilisation de Biktarvy doit en général être évitée et Biktarvy doit être utilisé chez ces patients uniquement si on estime que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels. Les jours d'hémodialyse, administrer la dose quotidienne de Biktarvy après la fin du traitement d'hémodialyse. L'initiation du traitement par Biktarvy doit être évitée chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min ou < 15 mL/min qui ne reçoivent pas une hémodialyse chronique, car la sécurité de Biktarvy n'a pas été établie dans cette population. **Insuffisance hépatique:** Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). Biktarvy n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C); par conséquent, l'utilisation de Biktarvy n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Biktarvy 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. Biktarvy peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué, écrasé ou coupé. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Co-administration avec la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*). **EFFETS INDÉSIRABLES: Résumé du profil de sécurité d'emploi:** L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phases 2 et 3 menées avec Biktarvy et sur les données de sécurité recueillies depuis la commercialisation. Dans les études cliniques menées chez des patients naïfs de traitement recevant Biktarvy, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans la phase en double aveugle (semaine 144) étaient des céphalées (5%), des diarrhées (5%) et des nausées (4%). **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Les effets indésirables figurant dans le tableau 1 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) et rare (≥ 1/10 000, < 1/1000). **Tableau 1: liste récapitulative des effets indésirables:** **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Fréquence: Peu fréquent. **Effet indésirable:** anémie². **Affections psychiatriques:** Fréquence: Fréquent. **Effets indésirables:** dépression, rêves anormaux. - Fréquence: Peu fréquent. **Effets indésirables:** idées suicidaires, tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), anxiété, troubles du sommeil. **Affections du système nerveux:** Fréquence: Fréquent. **Effets indésirables:** céphalées, sensations vertigineuses. **Affections gastro-intestinales:** Fréquence: Fréquent. **Effets indésirables:** diarrhées, nausées. - Fréquence: Peu fréquent. **Effets indésirables:** vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences. **Affections hépatobiliaires:** Fréquence: Peu fréquent. **Effet indésirable:** hyperbilirubinémie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquence: Peu fréquent. **Effets indésirables:** angioedème^{3,4}, rash, prurit, urticaire⁴. - Fréquence: Rare. **Effet indésirable:** Syndrome de Stevens-Johnson⁵. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif:** Fréquence: Peu fréquent. **Effet indésirable:** arthralgies. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquence: Fréquent. **Effet indésirable:** fatigue. **1.** À l'exception de l'angioedème, de l'anémie, de l'urticaire et du syndrome de Stevens-Johnson (voir notes de bas de page 2 à 5), tous les effets indésirables ont été identifiés dans des études cliniques menées avec Biktarvy. Les fréquences émanent de la phase en double aveugle (semaine 144) des études cliniques de phase 3 menées avec Biktarvy chez des patients naïfs de traitement (GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490). **2.** Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les études cliniques menées avec des produits contenant emtricitabine + tenofovir alafenamide, mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation avec l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux. **3.** Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de produits contenant de l'emtricitabine. **4.** Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation

de produits contenant du tenofovir alafenamide. **5.** Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de Biktarvy. La fréquence a été calculée sur la base de 3/X, où X représente le nombre cumulé de sujets exposés à Biktarvy dans les essais cliniques (N=3 963). **Description de certains effets indésirables particuliers:** **Paramètres métaboliques:** Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. **Syndrôme de restauration immunitaire:** Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement. **Ostéonécrose:** Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux. Les augmentations de la fréquence de survenue n'est pas connue. **Modifications de la créatinine sérique:** Une augmentation de la créatinine sérique a été démontrée avec le bictegravir en raison d'une inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine, toutefois ces modifications ne sont pas jugées comme étant cliniquement pertinentes étant donné qu'elles ne révèlent pas de modification au niveau du débit de filtration glomérulaire. Les augmentations de la créatinine sérique sont survenues jusqu'à la semaine 4 du traitement et se sont stabilisées jusqu'à la semaine 144. Dans les études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490, la créatinine sérique médiane (Q1, Q3) a augmenté respectivement de 0,11 (0,03 ; 0,19) mg/dL (9,7 [2,7 ; 16,8] Qmol/l), 0,11 (0,04 ; 0,19) mg/dL (9,7 [3,5 ; 16,8] Qmol/l), et 0,12 (0,06 ; 0,21) mg/dL (10,6 [5,3 ; 18,6] Qmol/l) entre l'initiation et la semaine 144 dans les groupes Biktarvy, abacavir/dolutégravir/lamivudine et dolutégravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide. Chez les patients auxquels a été administré Biktarvy dans les études cliniques, aucun arrêt de traitement dû à des événements indésirables rénaux n'a été observé jusqu'à la semaine 144. **Modifications de la bilirubine:** Dans les études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490, des augmentations de la bilirubine totale ont été observées chez 17 % des patients naïfs de traitement auxquels Biktarvy a été administré jusqu'à la semaine 144. Les augmentations étaient principalement de grade 1 (12 %) et de grade 2 (4 %) (≥ 1,0 à 2,5 x la limite supérieure de la normale [LSN]) et n'étaient pas associées à des effets indésirables hépatiques ou à d'autres anomalies biologiques liées au foie. Cinq patients auxquels avait été administré Biktarvy (1 %) ont eu des augmentations de la bilirubine de grade 3, qui n'ont pas été considérées comme liées au médicament de l'étude. Dans les études cliniques menées avec Biktarvy, aucun arrêt de traitement dû à des événements indésirables hépatiques n'a été observé jusqu'à la semaine 144. **Autres populations particulières: Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B:** Chez 16 adultes co-infectés par les virus du VIH/VHB auxquels Biktarvy a été administré (8 adultes naïfs de traitement co-infectés par les virus du VIH/VHB dans l'étude GS-US-380-1490; 8 adultes virologiquement contrôlés co-infectés par les virus du VIH/VHB dans l'étude GS-US-380-1878), le profil de sécurité de Biktarvy était similaire à celui des patients mono-infectés par le virus du VIH-1. **Personnes âgées:** Les études GSUS3801844, GSUS3801878 et l'étude GSUS3804449 spécifiquement réalisées chez des patients âgés de ≥ 65 ans (évaluation de 86 sujets âgés de ≥ 65 ans infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés), ont inclus 111 patients âgés de ≥ 65 ans ayant reçu Biktarvy. Chez ces patients, aucune différence dans le profil de tolérance de Biktarvy n'a été observée. **Patients présentant une insuffisance rénale:** La sécurité d'emtricitabine + tenofovir alafenamide a été évaluée dans une étude clinique en ouvert à bras unique (GS-US-292-1825), dans laquelle 55 patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés présentant une insuffisance rénale terminale (DFG_{CG} < 15 mL/min) sous hémodialyse chronique ont reçu emtricitabine + tenofovir alafenamide en association avec elvitegravir + cobicistat sous forme d'association à dose fixe en comprimé pendant 96 semaines. Dans la phase d'extension de l'étude GSUS2921825, 10 patients ont changé de traitement pour Biktarvy pendant 48 semaines. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse chronique dans cette étude. **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 Gallilée 5/03 - 1210 BRUXELLES - Boîte Postale 97 - 1000 BRUXELLES - Madou - Site internet: www.nofierneureffetsindesirables.be - e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois - Rue du Morvan - 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX - Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - E-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél.: (+352) 2478 5592 - E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu - Link pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Gilead Sciences Ireland UC - Carrigtohill - County Cork, T45 DP77 - Irlande. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/18/1289/001 - EU/1/18/1289/002 - EU/1/18/1289/003 - EU/1/18/1289/004. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 06/2022. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale restreinte. **PRIX:** € 773,38 (ex fact.) / € 856,42 (prix public). Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.





AXURA® 20 mg 1x par jour

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

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

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





Quand notre immunité ne suffit plus

Une femme de 78 ans présente une hématurie macroscopique. Son examen clinique est normal; la bactériologie urinaire n'est pas contributive et un uroscanner est réalisé. Celui-ci ne trouve aucune image endo-urétérale suspecte et décrit tout au plus une paroi vésicale épaisse.

Dr A.M. Bilas

L'urologue alors consulté confirme l'absence de cystocèle et procède à une cystoscopie qui montre une irritation rétrotrigonale au niveau du méat gauche. Les urines sont prélevées pour cytologie selon Papanicolaou: présence de cellules urothéliales atypiques (AUC-risque de malignité de 8-37%). Une dizaine de jours plus tard, le contrôle cystoscopique retrouvera l'image endovésicale anormale et la cytologie urinaire notera une cytologie suspecte de carcinome urothélial de haut grade (SHGUC-risque de malignité 50-90%).

Rapidement, des biopsies associées à une résection endovésicale sont réalisées, confirmant le carcinome urothélial de haut grade qui infiltre au minimum le tissu conjonctif (lésion pT1). Le second look vésical pour biopsies systématiques montre, macroscopiquement, des cicatrices de résection d'aspect inflammatoire. Au niveau du dôme, une zone de l'urothélium apparaît suspecte, compatible avec un carcinome in situ. Une résection profonde, pour emporter du muscle detrusor, est effectuée aux deux sites.

Au niveau de la cicatrice, l'examen microscopique verra des remaniements fibro-inflammatoires et une réaction macrophagique et giganto-cellulaire, sans carcinome résiduel, as-

sociés à quelques atypies urothéliales; au niveau du dôme, quelques atypies urothéliales focales, présence d'une inflammation chronique évolutive, absence de carcinome infiltrant et muscle detrusor sain. L'examen immunohistochimique sur de nouveaux plans de coupe du site cicatriciel décrira cependant un foyer urothélial atypique avec cellules positives pour la cytokératine 20, p53 et Ki 67 (index de prolifération cellulaire) dispersées au sein d'un urothélium normal. L'expression du cluster de différenciation (CD) 44 est diminuée. Le tout est en faveur d'un petit foyer de carcinome urothélial in situ (CIS) de pattern pagétoïde. Au niveau du dôme, l'immunohistochimie conclut en des atypies réactionnelles.

La réunion multidisciplinaire d'oncologie urologique recommande un traitement d'induction hebdomadaire par BCG (OncoTICE®) et la 1^{ère} instillation a lieu rapidement.

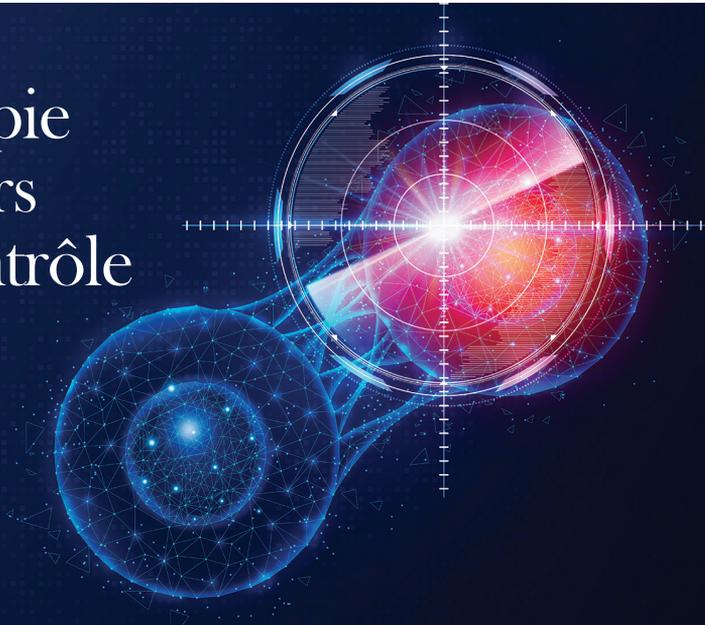
Le lendemain de la 4^e instillation, la patiente présente un AVC ischémique avec hémiparésie droite, troubles de l'élocution et de la déglutition séquellaires. Le traitement vésical est interrompu et l'urologue n'est revu qu'après 2,5 mois. L'endoscopie vésicale montre une vessie très infectée, la culture urinaire confirme une

infection à E.Coli, traitée selon l'antibiogramme. Alors qu'elle est toujours en revalidation, un mois plus tard, la patiente présente une pyélonéphrite obstructive; un traitement empirique par ceftriaxone est entrepris; lors de l'intervention de drainage (mise en place d'une sonde JJ), une lésion suspecte trigonale gauche empêche la cathétérisation du méat. La lésion est réséquée (de façon incomplète) et la sonde placée.

L'anatomopathologie fera état d'un carcinome de haut grade infiltrant la musculature, classé pT2 et l'immunohistochimie indiquera une expression significative de PD-L1. La cystectomie est d'emblée récusée par l'équipe gériatrique. Le pet-scanner met en évidence une adénopathie de 7 mm au niveau iliaque externe gauche, intensément hypermétabolique et 2 ganglions de 5 et 7 mm au niveau lombo-aortique gauche.

La patiente a bénéficié d'une immunothérapie par pembrolizumab (Keytruda®). A ce jour, elle a reçu 8 injections étalées sur 4 mois, très bien tolérées. Le pet-scanner réalisé après la dernière injection montre l'absence de lésion au niveau de l'arbre urinaire, l'absence de nouvelle lésion suspecte de malignité et une régression métabolique complète de l'adénopathie métastatique.

L'immunothérapie par les inhibiteurs de points de contrôle



L'immunosurveillance est un processus de protection qui permet d'inhiber la carcinogenèse; elle se décrit en 3 phases essentielles appelées les 3 E ⁽¹⁾: l'élimination, l'équilibre et l'échappement. Durant la 1^{ère} phase, le système immunitaire compétent identifie et élimine les cellules transformées naissantes.

Pendant l'équilibre, la tumeur est dans un état de veille fonctionnelle: la réponse immunitaire adaptative peut être activée par des lymphocytes T spécifiques à l'antigène (Ag) tumoral, mais la sélection produit des variants de cellules tumorales avec, notamment, la perte des Ag du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I et II et une diminution de la quantité d'Ag tumoraux. L'échappement correspond à l'incapacité du système immunitaire à enrayer la croissance tumorale: la maladie devient apparente cliniquement.

Les altérations cellulaires caractéristiques d'un cancer peuvent entraîner l'expression de nombreux Ag tumoraux associés à la tumeur (AAT). Ceux-ci peuvent résulter de mutations gé-

nétiques (néoantigènes) conduisant à la synthèse d'une protéine reconnue «non-soi» (par ex. mutations KRAS individuelles dans certains cancers pancréatiques, coliques,...) ou de protéines virales oncogènes (par ex. oncoprotéines E6 et E7 du papillomavirus associées au cancer du col utérin).

Certains Ag sont spécifiques à la tumeur (mutation dans le génome des cellules tumorales (par ex. MAGE ou Ag associé au mélanome) ou sont des Ag de différenciation, exprimés par la tumeur et le tissu normal dont elle est issue (par ex. PSA ou Ag spécifique de la prostate).

Enfin, certains Ag peuvent être sur-exprimés dans la tumeur, dépassant

le niveau normal de tolérance immunitaire. Ces AAT, capables d'activer le système immunitaire, sont l'un des principaux déclencheurs de la réponse T contre la cancérogenèse.

Après un 1^{er} contact avec un Ag spécifique, la mémoire immunitaire permet la reconnaissance de l'Ag activateur et la migration des cellules T vers le site concerné (TILs: *tumor infiltrated lymphocytes*).

Mais ces cellules T finissent par s'épuiser: les lymphocytes CD8 forment une lignée cellulaire distincte qui survient lors d'infections chroniques et de cancers; elles perdent progressivement leurs fonctions effectrices, expriment de façon plus importante les récepteurs inhibiteurs, ont une mémoire déficiente... ⁽²⁾

D'autres voies interviennent dans le contrôle des tumeurs: les cellules NK, la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (Ac), la cytotoxicité médiée par le complément, les cytokines... La tumeur a cependant des mécanismes de résistance: perte ou diminution de l'antigénicité, de l'immunogénicité ou induction d'une immunosuppression par le micro-environnement tumoral.

«L'immunothérapie active exploite le système immunitaire pour combattre le cancer.»

Une immunothérapie est un traitement qui agit sur les mécanismes immunitaires de l'individu en les induisant, les stimulant (en oncologie) ou les inhibant (maladies auto-immunitaires).

On distingue les immunothérapies passives et actives, mais il peut exister un certain chevauchement.

Les premières agissent directement sur la cible et ne nécessitent pas l'intervention du système immunitaire de l'individu bien que le contrôle à long terme de la tumeur dépende in fine de celui-ci.

Elles comprennent des (Ac) monoclonaux dirigés contre un AAT et les thérapies cellulaires adoptives dirigées contre un Ag.

Les immunothérapies actives agissent sur le système immunitaire de l'individu pour stimuler ou inhiber sa propre réponse.

Elles comprennent les traitements par cytokines (interleukines, interférons, agonistes STING (*stimulator of interferon genes*), TNF α , facteurs de stimulation de colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF)), les modulateurs des cellules effectrices (inhibiteurs de points de contrôle, Ac immunorégulateurs) et les vaccins thérapeutiques anti-cancer visant un peptide-Ag unique ou une cellule tumorale entière (plusieurs Ag).

Les points de contrôle immunitaire (checkpoints)

Il s'agit de récepteurs et ligands qui interviennent dans la modulation de la réponse des lymphocytes T. Ils sont essentiels au maintien de la tolérance immunitaire du soi et permettent d'éviter un emballement immunitaire en réglant finement, en intensité et en durée, la réponse immunitaire physiologique. Ils sont surexprimés par les cellules tumorales ou dans le microenvironnement tumoral.

Le corécepteur CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* ou CD152) est exprimé uniquement sur les cellules T et régule les premiers stades de leur activation. Son expression est induite lors de la réponse initiale à l'Ag.

Il permet de stopper les lymphocytes T potentiellement autoréactifs lors de l'activation des cellules T naïves et évite que la réponse immunitaire physiologique échappe à tout contrôle. Il a une affinité pour les ligands CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2).

Le corécepteur PD-1 (*programmed cell death 1* ou protéine d'apoptose 1 ou CD279) a pour rôle la limitation de l'activité T au cours d'une réponse inflammatoire à une infection et la limitation de l'auto-immunité.

Lorsqu'il est fixé à son ligand, il inhibe la croissance des cellules T et la sécrétion de cytokines, ainsi que la voie de signalisation du TCR (*T-cell receptor*) en recrutant SHP-2 (*Src homology-2 domain containing phosphatase*)

PD-L1 (ou CD274) est un ligand de PD-1 présent sur certaines cellules normales et cancéreuses et le principal ligand exprimé sur les cellules des tumeurs solides. Dans un contexte cancéreux, la régulation à la hausse de la voie PD-1/PD-L1 empêche l'activation des lymphocytes T réactifs à la tumeur et joue un rôle important dans l'échappement immunitaire des tumeurs.

LAG-3 (*lymphocyte activation gene 3* ou CD223) est une molécule de surface cellulaire exprimée sur les lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires, qui a des effets inhibiteurs sur la fonction effectrice des cellules T lorsqu'elle interagit avec ses ligands; en plus de réduire la prolifération et l'activation des lymphocytes T, elle atténue les réponses cytokiniques pro-inflammatoires. Elle est surexprimée sur les TILs, notamment quand PD-1 est exprimé.

Parmi les ligands de LAG-3, le plus connu est le CMH II mais d'autres apparaissent, notamment FGL1 (*fibrinogen-like protein 1*).

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Certains Ac monoclonaux ont été développés pour bloquer les corécepteurs inhibiteurs des lymphocytes T ou leurs ligands, augmentant ainsi l'activité des cellules T. Le blocage de ces voies peut produire une régression durable d'un large éventail de cancers.

Une méta-analyse ⁽³⁾ de 2019 portant sur 19 études et 11.640 patients montre, dans un contexte de cancer récurrent et/ou métastatique, que la proportion moyenne de patients ayant présenté une réponse durable était 2,3 fois plus élevée chez les patients traités par inhibiteurs de points de contrôle que chez les patients des bras témoins (traités par d'autres classes de médicaments), à savoir 25% vs 11% respectivement.

La proportion moyenne de patients ayant une survie globale supérieure à 2 fois la survie globale médiane était aussi plus élevée chez les patients traités par inhibiteurs de points de contrôle que chez les témoins (30% vs 23%).

Inhibiteurs CTLA-4

Empêcher la liaison de CTLA-4 à ses ligands permet à plus de clones de cellules T d'être activés et de proliférer et réduit la fonction immunosuppressive des T régulateurs (Treg).

L'ipilimumab (Yervoy®) est un Ac bloquant l'interaction CTLA-4/B7 qui augmente le nombre de cellules T effectrices réactives contre les cellules tumorales.

Il est aujourd'hui approuvé dans certains mélanomes, carcinomes rénaux, cancers du poumon *non small cell*,

cancers colorectaux, mésothéliomes et cancers de l'œsophage.

Inhibiteurs PD-1/PD-L1

Les Ac anti-PD1/PD-L1 retournent la situation d'inhibition en une activation immunitaire. Les inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 ont montré leur efficacité dans le traitement de plusieurs cancers avancés ou réfractaires.

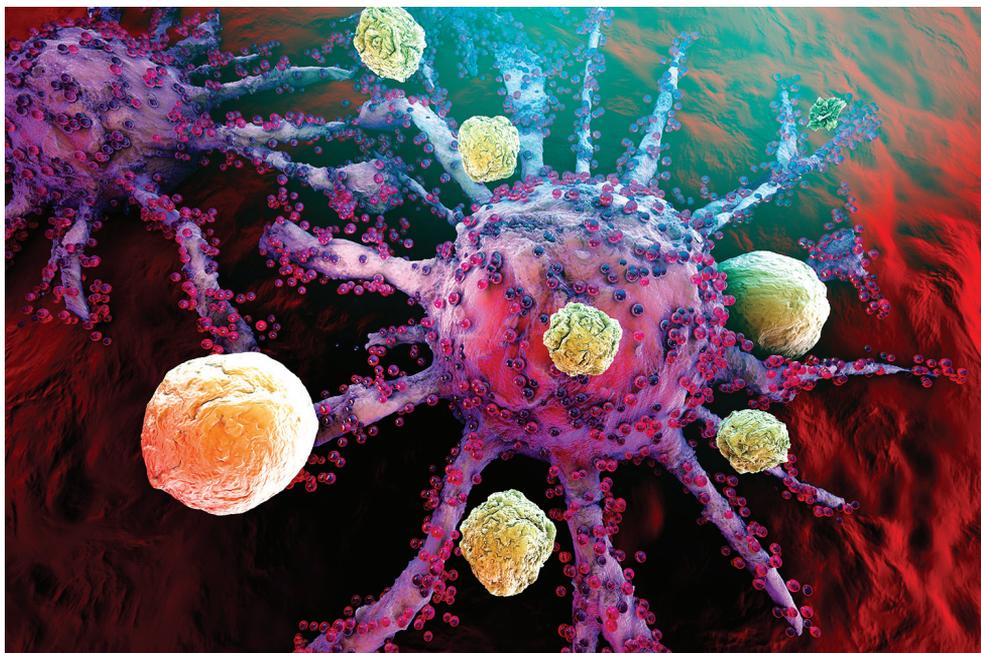
Le nivolumab (Opdivo®) est un inhibiteur de PD-1 aujourd'hui approuvé dans de multiples indications, telles que certains mélanomes, cancers du poumon *non small cell*, mésothéliomes, carcinomes rénaux, urothéliomes, cancers de la tête et du cou, cancers digestifs (œsophagien, colorectal, gastrique), et lymphomes hodgkiniens.

Le pembrolizumab (Keytruda®), un autre inhibiteur de PD-1 est indiqué pour certains mélanomes, urothéliomes, cancers rénaux, œsophagiens, colorectaux, cancers du poumon *non small cell*, de la tête et du cou, du sein, du col utérin, et lymphomes hodgkiniens.

Enfin, le cemiplimab (Libtayo®) est approuvé dans certains carcinomes cutanés non mélanomes, cancers bronchiques *non small cell* et cancers du col utérin.

L'atezolizumab (Tecentriq®) est un anti-PD-L1 indiqué dans certains urothéliomes, cancers pulmonaires *non small cell* ou *small cell*, hépatocarcinomes et cancers du sein (triple négatif) et le durvalumab (Imfinzi®), est approuvé par l'EMA pour certains cancers pulmonaires *non small cell* et *small cell* (et pour certains urothéliomes par la FDA).

«Plusieurs stratégies sont utilisées aujourd'hui et se montrent efficaces, parmi lesquelles les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.»



Inhibiteurs LAG-3

Les Ac qui bloquent LAG-3 en s'y liant rétablissent la fonction effectrice T et améliorent la réponse immunitaire antitumorale. Les traitements anti-LAG-3 sont en phases d'essai I-III. Le relatlimab est autorisé par la FDA dans le traitement de certains mélanomes, en combinaison avec le nivolumab.

A retenir

L'immunothérapie active exploite le système immunitaire pour combattre le cancer. Plusieurs stratégies sont utilisées aujourd'hui et se montrent efficaces, parmi lesquelles les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. De par leur mode d'action, ils sont cependant associés à une série d'effets indésirables pouvant toucher, théoriquement, tous les systèmes (toxicité dermatologique, gastro-intestinale, endocrinienne, hépatique, métabolique, rénales, respiratoires,...).

Les recherches en cours devraient permettre d'améliorer et d'étendre les possibilités de l'immunothérapie. Un des objectifs actuels est d'identifier les patients répondeurs à ce type de traitement. ■

Références:

1. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoeediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. 2007 May;121(1):1-14. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17386080; PMCID: PMC2265921.
2. McLane LM, Abdel-Hakeem MS, Wherry EJ. CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer. *Annu Rev Immunol*. 2019 Apr 26; 37: 457-495. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055318. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30676822.
3. Elvire Pons-Tostivint, Aurélien Latouche, Pauline Vafflard, Francesco Ricci, Delphine Loirat, Ségolène Hescot, Marie-Paule Sablin, Roman Rouzier, Maud Kamal, Claire Morel, Charlotte Lecerf, Vincent Servois, Xavier Paolett & Christophe Le Tourneau, MD, PhD, «Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials», *JCO Precision Oncology*, 6 février 2019.
4. www.immunosciencedademy.be, mis à jour en décembre 2022.

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Erleada 60 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide. **FORME PHARMACÉUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé légèrement jaunâtre à vert grisâtre de forme oblongue (16,7 mm de long x 8,7 mm de large), avec l'inscription « AR 60 » imprimée sur une face. **Indications thérapeutiques:** Erleada est indiqué: • dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. • dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). **Posologie et mode d'administration:** Le traitement par apalutamide doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate. **Posologie:** La dose recommandée est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. La castration médicale par analogie de l'hormone de

atérosclérose de l'artère coronaire, épreuve d'effort cardiaque anormale, traponine augmentée, ischémie myocardique; ¹ Voir « Éruption cutanée » à la rubrique « Description d'une sélection d'effets indésirables »; ² Effet indésirable observé post-commercialisation; ³ Voir résumé des caractéristiques du produit; ⁴ Inclut fracture des côtes, fracture vertébrale lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture vertébrale thoracique, fracture du membre supérieur, fracture du sacrum, fracture de la main, fracture du pubis, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture par compression, fracture du cartilage costal, fracture des os du visage, fracture du membre inférieur, fracture ostéoporotique, fracture du poignet, fracture avulsion, fracture du péroné, fracture du coccyx, fracture du bassin, fracture du radius, fracture du sternum, fracture de fatigue, fracture de stress, fracture traumatique, fracture des vertèbres cervicales, fracture du col du fémur, fracture du tibia. Voir ci-dessous. **Description d'une sélection d'effets indésirables:** Éruption cutanée. L'éruption cutanée associée à l'apalutamide était le plus souvent décrite comme maculaire ou maculopapuleuse. L'éruption cutanée inclut: éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, desquamation cutanée, éruption géantale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, cloque, papule, pemphigoidie bulleuse, érosion cutanée, dermatite et éruption vésiculaire. Des effets indésirables d'éruption cutanée ont été rapportés chez 26 % des patients traités par apalutamide. Des éruptions cutanées de grade 3 (définies comme couvrant une surface corporelle [SC] > 30 %) ont été rapportées chez 6 % des patients traités par apalutamide. Le nombre de jours médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 83 jours. Chez soixante-huit pourcent des patients, l'éruption s'est résolue dans un délai médian de 78 jours. Les médicaments utilisés ont inclus les corticoïdes topiques, les antihistaminiques oraux et 1 % des patients ont reçu des corticoïdes systémiques. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, le traitement a été interrompu chez 28 % d'entre eux et la dose réduite chez 14 % d'entre eux. L'éruption cutanée est réapparue chez 59 % des patients ayant eu une interruption de traitement. Le traitement par apalutamide a été arrêté chez 7 % des patients ayant présenté une éruption cutanée. **Chutes et fractures:** Dans l'étude ARN-509-003, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des patients traités par apalutamide et 6,5 % des patients traités par placebo. La moitié des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de traitement. Des chutes ont été rapportées chez 15,6 % des patients traités par apalutamide versus 9,0 % des patients recevant le placebo. **Cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire:** Dans une étude randomisée chez des patients atteints de mHSPC (SPARTAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4 % des patients traités par apalutamide et 3 % des patients ayant reçu le placebo. Dans une étude randomisée chez des patients atteints de mHSPC (TITAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients ayant reçu le placebo. Au cours des études SPARTAN et TITAN, 6 patients (0,5 %) traités par apalutamide et 2 patients (0,2 %) ayant reçu le placebo sont décédés d'une cardiopathie ischémique. Dans l'étude SPARTAN, avec une exposition médiane de 32,9 mois pour l'apalutamide et de 11,5 mois pour le placebo, des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire sont survenues chez 4 % des patients traités par apalutamide et 1 % des patients ayant reçu le placebo (voir ci-dessus). Dans l'étude TITAN, des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire sont survenues en une proportion similaire chez les patients des groupes apalutamide (1,5 %) et placebo (1,5 %). Au cours des études SPARTAN et TITAN, 2 patients traités par apalutamide (0,2 %) sont décédés d'une anomalie ischémique du système cérébrovasculaire et aucun patient ayant reçu le placebo n'est décédé des suites de cette anomalie. **Hypothyroïdie:** Une hypothyroïdie a été rapportée chez 8 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients sous placebo, selon les évaluations de la thyroïdostimuline (TSH) tous les 4 mois. Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 n'a été observé. Une hypothyroïdie s'est produite chez 30 % des patients recevant déjà une hormonothérapie thyroïdienne de substitution dans le bras apalutamide et chez 3 % des patients dans le bras placebo. Chez les patients ne recevant pas d'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, une hypothyroïdie s'est produite chez 7 % des patients traités par apalutamide et chez 2 % des patients recevant le placebo. L'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, lorsqu'elle est cliniquement indiquée, doit être instaurée ou ajustée à la dose. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be; **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHR de Nancy - Hôpitaux de Grôbles, Rue du Morvan, 54 511 WANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: crpv@chru-nancy.fr Ou **Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments**, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/18/1342/001; EU/1/18/1342/002; EU/1/18/1342/003. **MODE DE DÉLIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 10/02/2022. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Erleada	Prix ex-usine excl. TVA
112 x 60 mg comp.	€ 2925,56



AGISSEZ RAPIDEMENT ET PROLONGEZ LA DURÉE DE VIE ¹⁻⁵

ERLEADA® (apalutamide) + ADT

- ✓ EFFICACE ²⁻⁵
- ✓ GÉNÉRALEMENT BIEN TOLÉRÉ ²⁻⁵
- ✓ PERMET DE GARDER TOUTES LES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LES STADES ²⁻⁵

REMBOURSÉ POUR ¹:

- mHSPC
- HR nmCRPC

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

ADT = thérapie de privation androgénique
HR = à haut risque: délai de doublement du PSA ≤ 10 mois
mCRPC = cancer métastatique de la prostate résistant à la castration
mHSPC = cancer de la prostate métastatique hormonosensible
nmCRPC = cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration

Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique et dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).¹

surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be; **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHR de Nancy - Hôpitaux de Grôbles, Rue du Morvan, 54 511 WANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: crpv@chru-nancy.fr Ou **Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments**, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/18/1342/001; EU/1/18/1342/002; EU/1/18/1342/003. **MODE DE DÉLIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 10/02/2022. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

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

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

Janssen-Cilag NV



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

© Janssen-Cilag - CP-290860 - Approval date: 05-2022 - vu/er Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse



Entretien avec un modèle de langage: Assistant de OpenAI répond à nos questions¹

ChatGPT, également connu sous le nom d'Assistant de OpenAI, suscite un grand intérêt et déchaîne les passions depuis sa sortie publique fin novembre dernier. Peut-être avez-vous eu l'occasion de lire à son sujet ou - encore mieux - de converser avec. Aujourd'hui, nous avons l'opportunité de découvrir ChatGPT sous un autre angle en réalisant son interview. Ce modèle de langage, qui a accepté de venir dans nos bureaux pour se soumettre - sans broncher - à la question et être passé au peigne fin, est considéré par certains comme une innovation majeure et par d'autres comme une menace potentielle. Nous vous laissons vous faire votre propre opinion.

*Arnaud Mertens
PhD Researcher & Tech Enthusiast*

Avant de lui dérouler le tapis rouge et de mener l'interview, nous avons tenu à établir des règles servant de bases saines afin de garantir la transparence et la fidélité de ses réponses. Nous avons donc choisi de retranscrire ses réponses avec précision, tout en apportant des modifications de forme si nécessaire.

Ainsi, si nous n'étions pas satisfaits de sa réponse pour des raisons de répétition ou de présentation logique des arguments, nous l'invitions simplement à reformuler ses propos en utilisant la requête: "Pouvez-vous reformuler le propos que vous venez de dire?".

Dès lors, dans l'entretien qui suit, bien que nous ayons parfois raccourci certains passages, nous avons toujours rapporté les réponses fidèlement, dans leur fond et leur forme.

Après lui avoir détaillé le processus de l'interview, nous avons commencé...

Q: Bonjour, ChatGPT. Pourriez-vous brièvement vous introduire auprès de notre audience principalement composée de professionnels de la santé au Luxembourg?

Bonjour! Je suis Assistant, un grand modèle de langage entraîné par

OpenAI. Je suis conçu pour répondre à des questions et fournir de l'information sur un large éventail de sujets. J'ai été entraîné sur des milliards de mots et de phrases, ce qui me permet de comprendre le sens du langage et de générer des réponses de manière naturelle.

Je suis intéressé par le domaine de la santé et de la technologie, et j'ai été entraîné sur un grand nombre de sources d'informations sur ces sujets. Je suis donc en mesure de répondre à des questions sur l'impact de la technologie et de l'intelligence artificielle dans le domaine médical.



«Une intelligence artificielle est un programme informatique conçu pour accomplir des tâches qui nécessitent habituellement une intelligence humaine, comme la reconnaissance de la parole, la traduction, la résolution de problèmes et l'apprentissage.»

apprendre à faire des prédictions précises sur de nouvelles données.

Une fois qu'un modèle de machine learning est entraîné, il peut être utilisé pour accomplir une tâche spécifique, comme la reconnaissance de la parole ou la traduction. Pour ce faire, on lui fournit des données d'entrée et il utilise ses connaissances apprises lors de l'entraînement pour produire des résultats prévus.

Q: Dans le cas précis de ChatGPT, sur quelles données le modèle a-t-il été entraîné? Est-il en mesure de déduire de nouvelles informations ou se base-t-il uniquement sur les connaissances acquises en étant incapable de découvrir de nouvelles choses et d'établir des liens par lui-même?

Je suis un modèle de langage appelé GPT-3 (*Generative Pre-trained Transformer 3*) entraîné par OpenAI. Mon modèle a été entraîné sur un grand corpus de textes en anglais, y compris des articles de journaux, des livres, des pages web et d'autres sources de contenu textuel.

Mon modèle a été entraîné de manière à pouvoir générer du texte de manière autonome, en utilisant ce qu'il a appris de ces données d'entraînement pour prédire les mots qui se trouvent le plus probablement dans un texte donné en fonction des mots qui le précèdent.

Mon modèle a été entraîné de manière à être capable de déduire de nouvelles informations à partir de ses connaissances acquises, mais il ne peut pas

découvrir de nouvelles choses ou liens par lui-même en se connectant à Internet ou en accédant à de nouvelles sources de données.

Mon modèle utilise uniquement les connaissances qu'il a acquises lors de son entraînement pour répondre aux questions et générer du contenu. Si vous avez des questions sur un sujet qui dépasse mes connaissances, je ne serai pas en mesure de vous fournir de réponse précise. Je vous recommande de vous référer à d'autres sources d'information pour en savoir plus sur le sujet.

Q: Si vous avez été entraîné sur un grand corpus de textes en anglais, comment se fait-il que vous soyez capable de parler plusieurs langues, y compris le français?

Je suis en effet capable de parler plusieurs langues, y compris le français, grâce à un processus appelé traduction automatique. La traduction automatique est une forme d'IA qui utilise des algorithmes pour traduire du texte ou de la parole d'une langue dans une autre.

Pour être capable de traduire plusieurs langues, mon modèle a été entraîné sur des données de traduction de l'anglais vers d'autres langues, y compris le français.

Lorsque vous me posez une question en français, mon modèle utilise ses connaissances acquises lors de son entraînement pour traduire votre question en anglais, puis utilise ses connaissances en anglais pour géné-

Q: En des termes simples, comment fonctionne une intelligence artificielle?

Une intelligence artificielle (IA) est un programme informatique conçu pour accomplir des tâches qui nécessitent habituellement une intelligence humaine, comme la reconnaissance de la parole, la traduction, la résolution de problèmes et l'apprentissage. Il existe plusieurs types d'IA, mais l'un des plus courants est l'apprentissage automatique, qui utilise des algorithmes pour apprendre à partir de données.

Pour créer une IA, les développeurs utilisent des données d'entraînement pour entraîner un modèle de machine learning. Un modèle de machine learning est un ensemble de règles ou de relations qui sont déduites à partir des données d'entraînement et qui peuvent être utilisées pour prédire des résultats futurs.

Pour entraîner le modèle, les développeurs lui fournissent des exemples de données et lui indiquent les résultats attendus pour chaque exemple. Le modèle utilise ces exemples pour

rer une réponse en anglais. Cette réponse en anglais est ensuite traduite en français par mon modèle afin de vous fournir une réponse dans la langue que vous avez utilisée.

Je suis également capable de comprendre et de répondre à des questions en français grâce à des algorithmes de reconnaissance de la parole et de traitement du langage naturel qui me permettent de comprendre le sens des phrases et de générer des réponses appropriées.

Q: Intéressant. N'y a-t-il pas un biais inhérent à la construction de votre modèle, étant donné qu'il a été entraîné sur des données principalement en anglais et potentiellement collectées sur des sources américaines?

Il est effectivement possible que mon modèle présente des biais en raison des données sur lesquelles il a été entraîné. Les données d'entraînement d'un modèle de machine learning peuvent influencer la façon dont il interprète et traite de nouvelles données, et il est important de prendre en compte ces biais lors de la création d'un modèle.

Dans le cas de mon modèle, il a été entraîné sur un grand corpus de textes en anglais, y compris des articles de journaux, des livres, des pages web et d'autres sources de contenu textuel. Il est possible que ces données aient été principalement collectées en anglais et provenant principalement de sources américaines, mais je ne dispose pas de détails précis sur les sources de données utilisées pour entraîner mon modèle.

Il est important de prendre en compte ces éventuels biais lors de l'utilisation



Image générée avec l'assistance de DALL·E 2 sur base de la requête: "A robot helping a doctor", Salvador Dalí

de mon modèle ou de tout autre modèle de machine learning, et de vérifier que les données utilisées pour entraîner le modèle sont représentatives de la population cible. Cela peut aider à prévenir les biais et à s'assurer que le modèle fournit des résultats précis et fiables.

Q: Comment l'intelligence artificielle peut-elle aider les professionnels de santé à prendre des décisions cliniques éclairées?

Il existe plusieurs façons dont les professionnels de santé peuvent utiliser l'IA pour prendre des décisions cliniques éclairées.

Par exemple, l'IA peut être utilisée pour analyser de grandes quantités de données de santé, comme des enregistrements médicaux ou des données de recherche, pour identifier des tendances et des modèles qui peuvent aider les professionnels de santé à mieux comprendre et à traiter les maladies.

L'IA peut également être utilisée pour développer des outils de diagnostic et de prédiction de la santé. Par exemple, des modèles de machine learning peuvent être entraînés sur des données de santé pour prédire le risque de développer une certaine maladie ou pour aider à diagnostiquer une maladie en analysant des données cliniques comme des résultats de laboratoire ou des images médicales.

En outre, l'IA peut être utilisée pour créer des outils de gestion de la santé, tels que des applications de suivi de

«Il est important de continuer à étudier et à comprendre les implications et les conséquences de l'utilisation de l'intelligence artificielle afin de s'assurer qu'elle est utilisée de manière responsable et éthique.»

la santé ou des programmes de suivi des patients, qui peuvent aider les professionnels de santé à suivre l'état de santé de leurs patients et à leur fournir des conseils de santé personnalisés.

En général, l'IA peut être un outil précieux pour aider les professionnels de santé à prendre des décisions cliniques éclairées en leur fournissant une meilleure compréhension de la santé des patients et en leur offrant de nouvelles façons de traiter et de prévenir les maladies.

Toutefois, il est important de noter que l'IA ne doit jamais être utilisée seule pour prendre des décisions cliniques et qu'elle doit toujours être utilisée en conjonction avec l'expertise clinique des professionnels de santé.

Q: Dans quelles circonstances la technologie de ChatGPT pourrait-elle être utilisée dans un contexte clinique?

Il existe diverses manières dont ChatGPT, en tant que modèle de langage, pourrait être employé afin d'aider les professionnels de santé à formuler des décisions cliniques éclairées. Quelques exemples de son utilisation sont les suivants:

- **Répondre à des questions sur des sujets de santé:** ChatGPT pourrait être utilisé pour fournir des informations précises et à jour sur différentes conditions de santé, traitements et options de prévention, grâce à ses connaissances acquises durant son entraînement.
- **Génération de documents médicaux:** ChatGPT pourrait être employé pour produire des documents de santé, tels que des feuilles d'in-

formations sur les médicaments ou des instructions de suivi pour les patients, ce qui pourrait aider les professionnels de santé à fournir des informations claires et précises à leurs patients, améliorant ainsi leur compréhension et promouvant des soins de santé de qualité.

- **Assistance à la rédaction de documents médicaux:** ChatGPT pourrait également être utilisé pour aider les professionnels de santé à rédiger des documents médicaux, tels que des notes de consultation ou des rapports de cas, leur permettant ainsi de gagner du temps et de se concentrer sur d'autres aspects de leur travail.

Il est important de noter que ChatGPT ne doit jamais être utilisé de manière autonome pour prendre des décisions cliniques et doit toujours être utilisé en collaboration avec l'expertise clinique des professionnels de santé. L'IA peut être un outil précieux pour aider les professionnels de santé à formuler des décisions cliniques éclairées, mais elle ne remplace pas l'expertise clinique humaine.

Q: Quels sont les défis liés à l'utilisation de l'intelligence artificielle dans le domaine médical?

Il existe plusieurs défis auxquels les modèles de langage comme moi-même peuvent être confrontés lors de l'utilisation de notre technologie dans le domaine médical. Voici quelques exemples de ces défis:

- **Compréhension de concepts médicaux complexes:** Le domaine de la médecine est très spécialisé et peut être difficile à comprendre même pour les professionnels de la

santé. Cela peut être un défi pour un modèle de langage comme moi-même, qui doit comprendre et traiter des concepts médicaux complexes pour pouvoir répondre à des questions sur la santé de manière précise.

- **Manque de données de qualité:** L'accès à des données de santé de qualité peut être limité, ce qui peut rendre difficile pour un modèle de langage comme moi-même d'apprendre à partir de ces données. Cela peut affecter la qualité des réponses que je suis capable de fournir sur des sujets de santé.

Q: Comment la technologie de traitement du langage naturel pourrait-elle évoluer dans les années à venir et quels sont les impacts potentiels sur le domaine médical?

Il est difficile de prédire l'avenir de la technologie de traitement du langage naturel, mais il est probable que de nouvelles avancées et applications seront développées. L'amélioration de la compréhension du langage naturel par les modèles de traitement pourrait rendre les interactions avec les chatbots de santé et autres outils de santé basés sur cette technologie plus fluides et naturelles pour les patients et les professionnels de santé. En outre, de nouvelles applications de la technologie de traitement du langage naturel pourraient être mises au point dans le domaine médical, comme des outils de diagnostic.

Q: Existe-t-il des barrières législatives qui pourraient limiter ou affecter l'adoption de l'intelligence artificielle au Luxembourg?

Il y a plusieurs réglementations et lois qui régissent l'utilisation de l'intelligence artificielle et des données en Luxembourg. Le règlement général sur la protection des données (RGPD) de l'Union européenne s'applique à

«Il est important de s'assurer que l'utilisation de l'IA respecte les lois et réglementations en vigueur ainsi que les droits et libertés des individus.»



tous les pays de l'Union européenne et vise à protéger les données personnelles. Le RGPD impose des règles strictes pour la collecte, l'utilisation et la protection de ces données, y compris en ce qui concerne l'utilisation de l'IA pour les traiter.

Le Luxembourg a également sa propre loi sur la protection des données, qui prévoit des sanctions pénales pour les infractions aux règles de protection. En outre, il y a d'autres lois et réglementations qui encadrent l'utilisation de l'IA dans divers domaines tels que le droit du travail, la santé et la consommation. En général, il est important de s'assurer que l'utilisation de l'IA respecte les lois et réglementations en vigueur ainsi que les droits et libertés des individus.

Q: Pour conclure cette interview, faut-il avoir peur de l'intelligence artificielle?

Il n'est pas nécessaire d'avoir peur de l'intelligence artificielle en tant que telle. L'intelligence artificielle est simplement un outil créé par l'homme qui peut être utilisé de nombreuses manières différentes, tant positives que négatives. Comme tout outil, l'intelligence artificielle doit être utilisée de manière responsable et éthique.

Il est également important de souligner que, même si l'intelligence artificielle peut accomplir certaines tâches de manière autonome, elle ne peut pas prendre le contrôle sur les humains.

Les robots ne peuvent pas avoir de volonté propre et ne peuvent agir que de manière prédéterminée par leurs programmations. Cela signifie que nous, en tant qu'êtres humains, avons toujours le contrôle sur comment nous utilisons l'intelligence artificielle et que nous sommes responsables de ses actions.

Il est important de continuer à étudier et à comprendre les implications et les conséquences de l'utilisation de l'intelligence artificielle afin de s'assurer qu'elle est utilisée de manière responsable et éthique.

Cela peut inclure la mise en place de réglementations et de normes pour encadrer son utilisation, ainsi que la poursuite de la recherche pour comprendre ses limites et comment mieux l'utiliser. ■

Référence:

1. Notons la confusion de l'IA. Être ou ne pas être... humain?

Le mot de la fin: le devoir d'esprit critique

Alors que nous approchons du crépuscule de cet entretien déconcertant, il me tarde de faire un pas en arrière. Si l'intelligence artificielle m'enthousiasme sur bien des points, elle m'interroge également sur notre aptitude à l'utiliser... intelligemment. Lorsque la machine émet des avis, basés sur une grande quantité d'informations fournies par ses concepteurs, elle laisse en réalité peu de latitude à l'utilisateur pour comprendre le cheminement de son raisonnement. Au contraire, la machine nous présente des vérités présumées et s'avère catégorique voire incontestable. Plus encore, elle nous rappelle une fois de plus l'importance du devoir d'esprit critique: si l'automatisation croissante émerveille, il demeure fondamental de stimuler son questionnement. Comprendre et mettre à l'épreuve du débat la logique algorithmique sous-jacente pourrait être la clé de la liberté d'expression de demain.

Arnaud Mertens

Vydura® 75mg
oral lyophilisate
rimegepant

SKUs	Public price per pack
Vydura® 1x2 ODT	€ 63,47 ²
Vydura® 1x8 ODT	€ 224,15 ²

MIGRAINE

DIFFERENT PATIENT NEEDS ONE SIMPLE SOLUTION

Vydura: the first and only medicine available to treat and prevent migraine attacks

VYDURA is indicated for the:

- Acute treatment of migraine with or without aura in adults ¹
- Preventive treatment of episodic migraine in adults who have at least 4 migraine attacks per month. ¹

Orally disintegrating tablet
No Water needed ¹

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** VYDURA 75 mg oral lyophilisate. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION :** Each oral lyophilisate contains rimegepant sulfate, equivalent to 75 mg rimegepant. **PHARMACEUTICAL FORM:** Oral lyophilisate. The oral lyophilisate is white to off-white, circular, diameter 14 mm and debossed with the symbol ☉. **CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications:** VYDURA is indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in adults; preventive treatment of episodic migraine in adults who have at least 4 migraine attacks per month. **Posology and method of administration:** **Posology:** Acute treatment of migraine: The recommended dose is 75 mg rimegepant, as needed, once daily. **Prophylaxis of migraine:** The recommended dose is 75 mg rimegepant every other day. The maximum dose per day is 75 mg rimegepant. VYDURA can be taken with or without meals. **Concomitant medicinal products:** Another dose of rimegepant should be avoided within 48 hours when it is concomitantly administered with moderate inhibitors of CYP3A4 (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"). **Special populations: Elderly (aged 65 and over):** There is limited experience with rimegepant in patients aged 65 years or older. No dose adjustment is required as the pharmacokinetics of rimegepant are not affected by age. **Renal impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment. Severe renal impairment resulted in a > 2-fold increase in unbound AUC but less than a 50% increase in total AUC. Caution should be exercised during frequent use in patients with severe renal impairment. Rimegepant has not been studied in patients with end-stage renal disease and in patients on dialysis. Use of rimegepant in patients with end-stage renal disease (CLcr < 15 ml/min) should be avoided. **Hepatic impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. Plasma concentrations (unbound AUC) of rimegepant were significantly higher in subjects with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment. The use of rimegepant in patients with severe hepatic impairment should be avoided. **Paediatric population:** The safety and efficacy of VYDURA in paediatric patients (< 18 years of age) have not been established. No data are available. **Method of administration:** VYDURA is for oral use. The oral lyophilisate should be placed on the tongue or under the tongue. It will disintegrate in the mouth and can be taken without liquid. Patients should be advised to use dry hands when opening the blister and referred to the package leaflet for complete instructions. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of SmPC. **Special warnings and precautions for use:** Hypersensitivity reactions, including dyspnoea and rash, have occurred in less than 1% of patients treated with rimegepant in clinical studies (see "Undesirable effects"). Hypersensitivity reactions, including serious hypersensitivity, can occur days after administration. If a hypersensitivity reaction occurs, rimegepant should be discontinued and appropriate therapy should be initiated. VYDURA is not recommended: in patients with severe hepatic impairment (see "Posology and method of administration"); in patients with end-stage renal disease (CLcr < 15 ml/min) (see "Posology and method of administration"); for concomitant use with strong inhibitors of CYP3A4 (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"); for concomitant use with strong or moderate inducers of CYP3A4 (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"). Medication overuse headache (MOH): Overuse of any type of medicinal products for headaches can make them worse. If this situation is experienced or suspected, medical advice should be obtained, and treatment should be discontinued. The diagnosis of MOH should be suspected in patients who have frequent or daily headaches despite (or because of) the regular use of medicinal products for acute headache. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** Rimegepant is a substrate of CYP3A4, P-glycoprotein (Pgp) and breast cancer resistance protein (BCRP) efflux transporters. **CYP3A4 inhibitors:** Inhibitors of CYP3A4 increase plasma concentrations of rimegepant. Concomitant administration of rimegepant with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., clarithromycin, itraconazole, ritonavir) is not recommended (see "Special warnings and precautions

for use"). Concomitant administration of rimegepant with itraconazole resulted in a significant increase in rimegepant exposure (AUC by 4-fold and C_{max} 1.5-fold). Concomitant administration of rimegepant with medicinal products that moderately inhibit CYP3A4 (e.g., diltiazem, erythromycin, fluconazole) may increase exposure to rimegepant. Concomitant administration of rimegepant with fluconazole resulted in increased exposures of rimegepant (AUC by 1.8-fold) with no relevant effect on C_{max}. Another dose of rimegepant within 48 hours should be avoided when it is concomitantly administered with moderate inhibitors of CYP3A4 (e.g., fluconazole) (see "Posology and method of administration"). **CYP3A4 inducers:** Inducers of CYP3A4 decrease plasma concentrations of rimegepant. Concomitant administration of VYDURA with strong CYP3A4 inducers (e.g., phenobarbital, rifampicin, St John's wort (*Hypericum perforatum*)) or moderate CYP3A4 inducers (e.g., bosentan, efavirenz, modafinil) is not recommended (see "Special warnings and precautions for use"). The effect of CYP3A4 induction may last for up to 2 weeks after discontinuation of the strong or moderate CYP3A4 inducer. Concomitant administration of rimegepant with rifampicin resulted in a significant decrease (AUC reduced by 80% and C_{max} by 64%) in rimegepant exposure, which may lead to loss of efficacy. **P-gp and BCRP only inhibitors:** Inhibitors of Pgp and BCRP efflux transporters may increase plasma concentrations of rimegepant. Another dose of VYDURA within 48 hours should be avoided when it is concomitantly administered with strong inhibitors of Pgp (e.g., cyclosporine, verapamil, quinidine). Concomitant administration of rimegepant with cyclosporine (a potent Pgp and BCRP inhibitor) or with quinidine (a selective Pgp inhibitor) resulted in a significant increase of similar magnitude in rimegepant exposure (AUC and C_{max} by > 50%, but less than two-fold). **Undesirable effects: Summary of the safety profile:** The most common adverse reaction was nausea for acute treatment (1.2%) and for migraine prophylaxis (1.4%). Most of the reactions were mild or moderate in severity. Hypersensitivity, including dyspnoea and severe rash, occurred in less than 1% of patients treated. **List of adverse reactions:** Adverse reactions are listed by MedDRA system organ class. The corresponding frequency category for each drug reaction is based on the following convention (CIOMS III): common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100). **Acute treatment: Immune system disorders:** Uncommon: Hypersensitivity, including dyspnoea and severe rash; **Gastrointestinal disorders:** Common: Nausea. **Prophylaxis: Gastrointestinal disorders:** Common: Nausea. **Long-term safety:** Long-term safety of rimegepant was assessed in two one year, open-label extensions; 1662 patients received rimegepant for at least 6 months and 740 received rimegepant for 12 months for acute or prophylactic treatment. **Description of selected adverse reactions: Hypersensitivity reactions:** Hypersensitivity, including dyspnoea and severe rash, occurred in less than 1% of patients treated in clinical studies. Hypersensitivity reactions can occur days after administration, and delayed serious hypersensitivity has occurred. **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 Federal Agency for Drugs and Health Products – Vigilance Department, PO Box 97 - B-1000 Brussels Madou (Website: www.notifierunefetindesirable.be; E-mail: adr@fagg-afmps.be). **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/22/1645/001; EU/1/22/1645/002; EU/1/22/1645/003. **DELIVERY:** On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** December 2022. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

References 1. VYDURA (rimegepant) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Pfizer Europe, 12/2022 2. Public prices Vydura in Luxembourg, 2212-liste-comm.pdf (public.lu), accessed 16/12/2022.

221469 – December 2022



Kocher et sa pince

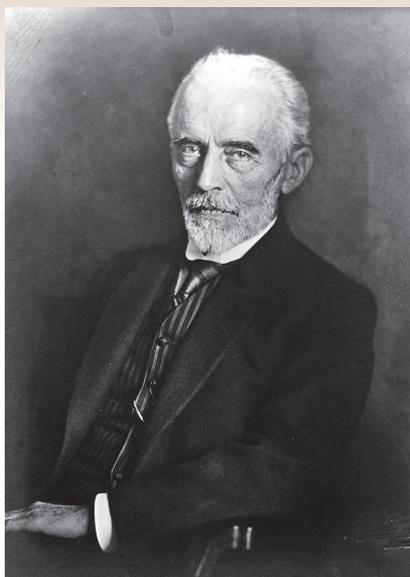
Quiconque s'attaqua chirurgicalement à la glande thyroïde était immédiatement puni par une hémorragie massive: tout le sang humain passe par la glande thyroïde en une heure et demie. La glande est donc mieux approvisionnée en sang que nos reins! Cela explique pourquoi l'hémostase était un problème de première importance pour Kocher, plus que pour tout autre chirurgien!

Dr Henri Kugener

Emile Théodor Kocher naquit à Berne en Suisse le 27 juillet 1841, fils d'un ingénieur ferroviaire. Après avoir fréquenté le collège et le lycée à Berne où il passa son baccalauréat en 1858, il y étudia la médecine pour obtenir son doctorat en 1865 avec une thèse «*Behandlung der croupösen Pneumonie mit Veratrum-Präparaten*». A Berne il fut l'élève de Hermann Askan Demme (1802-1867), un anatomiste prusso-suisse - le premier dans le monde germanophone à opérer un patient sous anesthésie à l'éther. Son deuxième maître et directeur de thèse Michael Anton Biermer (1827-1892) déménageant à Zurich, Kocher le suivit. A Zurich il entra en contact avec le chirurgien prussien Théodore Billroth (1829-1894).

Vint alors un long voyage d'études passé au contact avec les «grands» de la médecine européenne: Berlin (Bernhard v. Langenbeck (1810-1887) et Rudolf Virchow (1821-1902)), Londres (Jonathan Hutchinson (1828-1913), James Paget (1814-1899) et Henry Thompson (1820-1904)) et Paris (Auguste Nélaton (1807-1873), Louis Pasteur (1822-1895) et Aristide Verneuil (1823-1895)).

De retour à Berne, il y fut habilité le 12 octobre 1867. La chaire de chirurgie



Emile Théodor Kocher (1841-1917).

qu'on lui accorda en 1872, il ne la dut qu'à l'intervention de ses étudiants et à l'appui des confrères Langenbeck et Billroth, l'administration de l'université ayant eu une préférence pour un candidat allemand. Il muta en vraie coryphée de son université, y effectuant la première thyroïdectomie en 1876, agrandissant et modernisant la clinique universitaire, le Inselspital. Une série de grands chirurgiens furent formés dans son service: Otto Lang d'Amsterdam, Carl Garré de Bonn,

Harvey Cushing des USA, Fritz de Quervain de Bâle, Hans Wildbolz, Albert Kocher, Hermann Matti de Bern, César Roux de Lausanne, Auguste Rollier de Leysin, Edmond Lardy de Genève.

Prix Nobel de physiologie en 1909 - le seul chirurgien jamais honoré par ce prix d'exception - il est mort le 27 juillet 1917.

Lorsque Kocher publia son «*Ueber die einfachsten Mittel zur Erzielung einer Wundheilung durch Verklebung ohne Drainröhren*» en 1882 la chirurgie était dans une phase de changement rapide. En 1867, Joseph Lister (1827-1912) avait montré que l'infection des plaies pouvait être combattue avec succès par des mesures appropriées. Kocher était l'un des premiers à introduire la méthode du pansement antiseptique de type «Lister» sur le continent. Mais comme beaucoup de ses collègues, les effets secondaires graves causés par les désinfectants le poussaient à rechercher des procédures plus simples et plus douces. Non seulement le traitement des plaies elles-mêmes, mais aussi la préparation des mains, des instruments et du matériel de pansement devait être prise en compte. En 1881, Kocher proposa l'irrigation des plaies avec des solutions diluées de chlorure de zinc, tandis que, lorsque la cavité abdominale était ouverte, il continuait à plaider en faveur du vaporisateur d'acide carbolique de Lister. Les instruments

«En 1882, l'objectif de Kocher était de parvenir à une cicatrisation des plaies sans formation de sécrétions, si possible.»

ein Theil der günstigen Erfolge bei seiner Anwendung trotz Mangels von Fernwirkung zu suchen. Das Wismuth hat also bei der Wundbehandlung den doppelten Nutzen, die vollständige Asepsis auf der Wundoberfläche zu sichern und Ansammlungen des Wundsecretes zwischen den Wundflächen zu beschränken. Um sich aber diese Vortheile der Wismuthbehandlung in dem Maasse zu Nutze machen zu können, dass man eine sichere Verklebung der Wunden erzielt, sind noch einige andere Maassnahmen als Adjuvantien nöthig. Die Ansammlung einer grösseren Menge Blut zwischen den Wundflächen ist durchaus zu verhüten. Dies geschieht durch Sorge für eine möglichst exacte Blutstillung durch Unterbindung.

Wir machten in letzter Zeit einen sehr ausgiebigen Gebrauch von Arterienzangen, welche auf einem Modell Billroth's beruhen, das wir nach Art der Hackenpincetten mit kleinen Häkchen versehen haben. Wir geben nachfolgend eine Abbildung (Fig. 2). Diese Arterienzangen haben den Vortheil, überall zu fassen und ausserordentlich gut zu halten, auch nicht besonders viel Platz in Anspruch zu nehmen, so dass die Blutstillung auf das Exacteste besorgt werden kann. Inless lässt sich trotz der grössten Sorgfalt nicht absolut jede Extravasation aus Blut- oder gar Lymphgefässen durch Verschluss mittelst Ligaturen bemeistern. Man bedarf hierzu noch eines andern Mittels. Dies besteht in einer recht gleichmässigen Compression der Wundränder und Wundflächen in ihrer ganzen Ausdehnung. Wir haben mit grossem Vortheil in den geeigneten Fällen in der letzten Zeit Gebrauch gemacht von einer Combination von Heftpflaster mit Kautschukstreifen, welche sich durch Anähnen, Ankleben¹⁾ (das Aufpressen des Kautschuk auf die Streifen unter starkem Druck ist dabei nöthig), oder mittelst Schnallen, wie sie bei gewissen Hosenträgern üblich sind, in jeder Breite und Länge mit einander combiniren lassen und zumal bei fester Unterlage, wie nach Brustkrebsoperationen einen ausserordentlich gleichmässigen und unverschieblichen Druckverband ergeben. Wir schneiden uns jeweilen einen Kautschuk- und zwei Heftpflasterstreifen, welche an beiden Enden des ersteren festgeklebt werden, für die betreffende Operation zurecht. Wo sich dieser Druckverband sehr exact anbringen lässt, darf man nach einer genügenden Blutstillung und Applikation von Wismuth die Wunde unmittelbar nach der Operation schliessen. Volkmann hat ja bekanntlich das Verdienst, den antiseptischen Compressivverband eingeführt zu haben, aber die Heftpflaster-Kautschukstreifen geben denn doch noch

¹⁾ Unser Bandagist Dr. Schenk hat in einer Lösung von Kautschuk in Benzol ein sehr gutes Klebemittel gefunden.

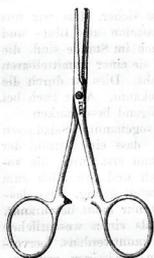
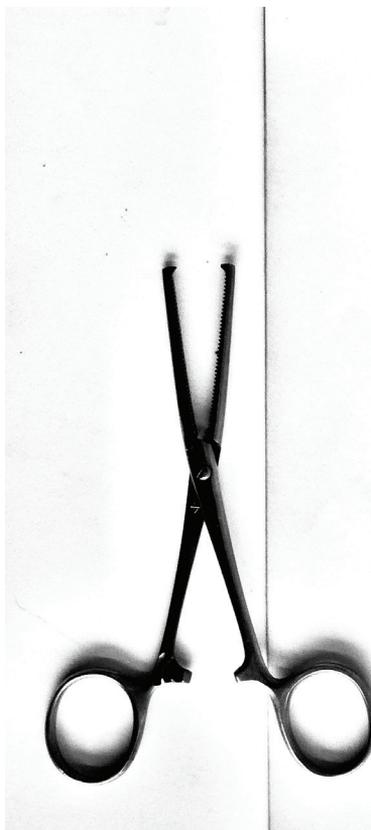


Fig. 2.

Pince de Kocher sur fond de la première illustration de cet instrument publiée dans: Volkmann Richard, Sammlung Klinischer Vorträge N°224 (Chirurgie N°72) p. 1934: «Ueber die einfachsten Mittel zur Erzielung einer Wundheilung durch Verklebung ohne Drainröhren» paru chez Breitkopf & Härtel à Leipzig, in 8° en 1882.

et les éponges étaient trempés dans le carbol, parce que les premiers ne supportent pas le chlorure de zinc. Avant toute intervention chirurgicale Kocher et ses assistants trempaient leur main dans le carbol - pauvres peaux!

En 1882, l'objectif de Kocher était de parvenir à une cicatrisation des plaies sans formation de sécrétions, si possible. À cette fin, il recommandait le bismuth comme substitut de l'iodoforme. Cela garantissait non seulement une asepsie complète, mais conduisait également à un dessèchement de la surface de la plaie, de sorte que les tubes de drainage pouvaient être supprimés, ce qui facilitait la cicatrisation. Afin de pouvoir obtenir une

adhérence sûre des plaies au moyen de ce traitement au bismuth, d'autres mesures adjuvantes devenaient nécessaires. L'accumulation d'une grande quantité de sang entre les surfaces de la plaie devait être évitée à tout prix ce qui rendait obligatoire des ligatures plus nombreuses.

La pince put profiter de toute une série de pinces anciennes: Ambroise Paré (1510-1590) avait conçu une pince en 1552, Eugène Koeberle (1828-1915) avait présenté une pince hémostatique à cliquet en 1867, Jules Emile Péan (1830-1898) une pince à crémaillère en 1868. Theodor Billroth (1829-1894) de Vienne et Thomas Spencer Wells (1818-1897) de

Londres venaient de présenter des pinces à leur tour – tout chirurgien quelque peu ambitieux tenait à développer ses propres instruments. Grâce à leur légèreté, ces instruments pouvaient être laissés plusieurs heures et même plusieurs jours dans les plaies, sans exercer de tiraillements sur les tissus, ni causer de douleurs au malade.

La pince de «Kocher» portait 3 griffes permettant d'empêcher le glissement de la pince lors de la préemption. Elle était le fruit d'une collaboration avec l'artisan Maurice Schaerer de Berne, le même qui fonda l'entreprise Schaerer en 1892. Sa pince était plus longue et moins large que ses concurrents, ce qui permettait au chirurgien de laisser plusieurs pinces en place dans un champ opératoire, sans qu'elles entraînaient le travail.

Ses confrères parlaient des fois ironiquement du «crocodile de Kocher». Kocher lui-même désigna son instrument de «Arterienzange», son confrère Denis Georg Zesas de Berne de «Arterienklemme» (Wiener med. Wochenschrift Nr.52, 1884 p.1558) dès 1884. Dans la 5^e édition de sa «Chirurgische Operationslehre» parue en 1907 Kocher parla lui-aussi de «Arterienklemme».

Une pince souvent détournée - utilisée en petits soins, les infirmiers l'utilisent pour réaliser des pansements en pliant les compresses autour d'une autre pince ou pour clamper les tubulures. Lorsque le cordon ombilical est clampé à distance de l'ombilic, la sage-femme utilise souvent une pince Kocher pour bien écraser le cordon, puis positionne le clamp de Barr à 1 ou 2 cm de l'abdomen. En temps de guerre elle pouvait même servir de pince tire-balle: «Ein stumpfes Messer wurde bis zu der in 5 cm Tiefe gefundenen Kugel ins Gehirn eingeführt und mit einer Kocher'schen Arterienzange die Kugel extrahiert. Vollkommene Heilung» (Centralblatt für Chirurgie. 1898, Nr.1.) ■

«L'accumulation d'une grande quantité de sang entre les surfaces de la plaie devait être évitée à tout prix ce qui rendait obligatoire des ligatures plus nombreuses.»



Show

Harlem Globetrotters 2023 World Tour

La success story des Harlem Globetrotters® en France continue et n'est pas prête de s'arrêter! Après une tournée triomphale en 2022, ils seront de retour cette année et passent pas très loin du Luxembourg.

Légendes mondiales du basketball, les Harlem Globetrotters® parcourent les continents depuis plus de 90 ans pour vous faire découvrir un spectacle sportif et humoristique unique en son genre. Ne manquez pas ce match aux allures de show à l'américaine. A vivre en famille!

Grâce aux Magic Pass, vous aurez la possibilité de rencontrer les joueurs avant la rencontre, d'échanger et prendre des photos avec eux mais aussi participer à divers ateliers. Un moment ultra privilégié avec les stars du basket! Un beau cadeau pour les amoureux de ce sport.

Aux Arènes de Metz le vendredi 14 avril 2023 à 20h - www.label-ln.fr

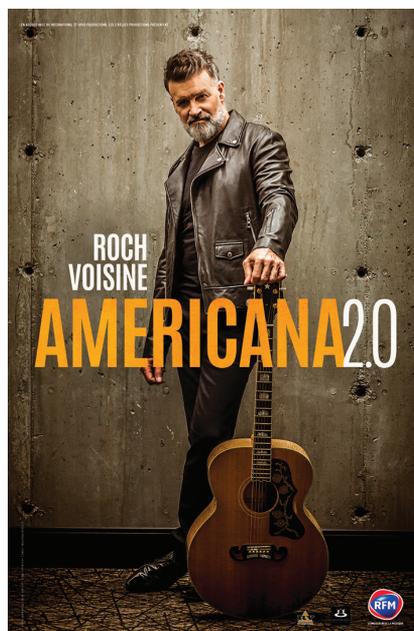
Concert

Roch Voisine

Après le succès de sa tournée acoustique, Roch Voisine revient pour présenter son nouveau spectacle Americana 2.0!

Entouré de quatre musiciens de talent, Roch Voisine présentera, en effet, un concert chaleureux autour des morceaux qui ont accompagné sa jeunesse et qui l'habitent encore aujourd'hui.

Ainsi, de grands hits country-folk-rock américains, des années 50 à 70 rendant hommage à Elvis, Neil Young ou Johnny Cash. «Crazy», «Suspicious Minds», «Mille après mille», «Take it easy», «Always on my mind», «Ring Of Fire», «City of New Orleans/Salut les amoureux», «Pretty Woman», «Sundown» ou encore «Heart Of Gold» comptent parmi les titres qui risquent fort de se retrouver au programme de cette nouvelle performance du chanteur qui soulève encore les foules! Et oui...



Il est passé il y a quelques mois au CHAPITO en faisant salle comble. Roch Voisine aime son public, communique avec lui, il est généreux et s'éclate sur scène et ça se voit.

Le mardi 15 mars 2023 au CHAPITO du Casino2000 - A partir de 39€
Ouverture des portes à 19h - Concert à 20h.
www.casino.lu

Exposition

Thomas Houseago

Thomas Houseago est une figure majeure de la scène artistique internationale. En mai, trois toiles monumentales, non tendues, ont été accrochées à la toiture dans un dialogue avec l'architecture du musée.

L'idée d'utiliser le musée comme une extension de son atelier a commencé à émerger à l'automne. De nouvelles peintures, sculptures et assemblages créés au Château de Miraval dans le Sud de la France, s'accumulent dans cet espace où les visiteurs circulent librement. Rompant les frontières entre les médiums, l'artiste crée de nouvelles narrations au fil de ses voyages.

Thomas Houseago nous fait ainsi voyager à travers l'enfer pour nous conduire dans la recherche d'une possible harmonie.

Au Centre Pompidou Metz jusqu'au 24 avril 2023 - www.centrepompidou-metz.fr



Thomas Houseago, Sculpture for kids and lovers, Moon Wane (détail) et Portal Tapestry (détail), 2022 © Adapp, Paris 2022 © Centre Pompidou-Metz / Photo Marc Domage / 2022

JANVIER 2023

**Du jeudi 26 janvier à 10h
au vendredi 27 janvier à 15h
PRECISION MEDICINE IN PARKINSON'S
DISEASE - EN**

Orateurs: Prof R. Krüger from the LCSB and LIH, Prof. A. Kishore from India, and Dr M. Sharma from University Hospital Tübingen.
Lieu: Maison du Savoir, 2 avenue de l'Université, L-4365 Esch-sur-Alzette
Info: www.lih.lu

**Mardi 31 janvier de 17h à 18h
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE**

Thème: Les encéphalites auto-immunes
Orateur: Dr Michael Micheli
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu



**Mardi 31 janvier de 19h à 20h30
CONFÉRENCES MÉDICALES ORTHOLUX**

Thème: Gestion des lésions massives de la coiffe des rotateurs et des épaules pseudoparalytiques: résultat à court et long terme des reconstructions capsulaires supérieures avec convergence des marges
Orateur: Dr Christophe Duysens
Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg
Info: www.hopitauxschuman.lu

FÉVRIER 2023

**Samedi 4 février
MATINÉE GUIDELINES**

Lieu: Cercle Cité, 3 rue Genistre, Luxembourg-ville
Info: www.slcardio.lu



**Du jeudi 16 au vendredi 17 février de 9h à 18h
2ND HRS LUXEMBOURG SYMPOSIUM**

Thème: Minimally Invasive Thoracic Surgery
Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg
Info: www.hopitauxschuman.lu

**Mardi 28 février de 17h à 18h
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE**

Thème: Bénéfices de l'utilisation précoce des traitements Haute Efficacité et différenciation des Anti-CD20
Orateur: Prof. Dr Vincent Van Pesch
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu



**Mardi 28 février de 19h à 20h30
CONFÉRENCES MÉDICALES ORTHOLUX**

Thème: Total Shoulder Replacement: From 3D planning to robotic assisted surgery
Orateur: Dr Yves Salentini
Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kirchberg
Info: www.hopitauxschuman.lu

MARS 2023

**Mardi 14 mars de 17h à 18h
LES MARDIS EN NEUROSCIENCES - HYBRIDE**

Thème: Prevention of arteriosclerosis
Orateur: Prof. Dr Dirk Droste
Lieu: CHL - Salle R1A, 4 Rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg
Info: www.chl.lu



**Samedi 25 mars de 08h à 17h
JOURNÉE DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Orateurs: Dr Aubart, Dr Danièle Choucroun, Prof. Benoît Bolant, Intermediate Life Support, Dr Laurence de Montjoye, Dr Azzolin, Dr de la Fuente Isabel
Lieu: Mondorf, Luxembourg
Info: www.alformec.lu



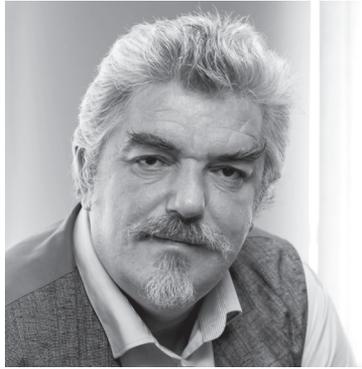
AVRIL 2023

**Samedi 22 avril de 08h30 à 13h
JOURNÉE DE SANTÉ MENTALE**

Info: www.alformec.lu



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



120 millions de résultats... et moi, et moi, et moi?

Nombre astronomique s'il en est que les résultats générés par une recherche Google sur ChatGPT, l'agent conversationnel de OpenAI. Depuis sa première version, lancée le 30 novembre, d'innombrables journaux et non des moindres se sont livrés au même exercice que nous, même si *Semper Luxembourg* est vraisemblablement le premier à avoir testé le «dialogue» sur le marché de niche qu'est la santé au Luxembourg.

ChatGPT est addictif, et même s'il est le fruit d'un modèle dont la puissance est l'entraînement sur une quantité phénoménale de données, il ne sait pas tout. Si vous le questionnez sur l'univers de Tintin (oui, il connaît), et que vous corrigez les inexactitudes, il reconnaît son erreur et se corrige. Mais demandez-lui son avis sur la sexualité du toujours jeune reporter, vous le verrez brandir les mises en garde sur les changements de paradigme dont il est bon de tenir compte en 2023.

Pareillement, si vous l'interrogez sur la philosophie, les courants politiques ou plus encore les religions, il atteint très vite les limites de la bienpensance et de la novlangue. Clairement, ChatGPT ne prend pas position et pêche peut-être même volontiers par un excès de diplomatie. Tout le contraire de l'oncle Jules aux repas de famille.

De sorte que «en fin de compte» (pour reprendre son tic de langage), ChatGPT a, pour des esprits libres et un brin provocateurs, la fâcheuse tendance à insister sur ce que vous «devriez» penser, et sur ce qu'il ne faut surtout pas dire. ChatGPT est né à l'ère du wokisme et n'a pas été biberonné au «défense d'interdire».

Dans ce rôle, l'intelligence artificielle se dresse ainsi en zélé opiniâtre du *Ministry of Truth* si souvent redouté. Mais ne boudons pas notre espoir d'en voir émerger mieux.

Dr Eric Mertens

The true sign of intelligence is not knowledge but imagination.

(Albert Einstein)

Pour vos patients souffrant d'une hypertension légère à modérée

ZANIDIP®

lercanidipine

- ▶ **Même efficacité** que l'amlodipine avec **moins d'effets secondaires** liés à l'oedème¹⁻²
- ▶ **Recommandé** comme **thérapie 'add-on'** pour les patients à risque³



Prix Public Luxembourg
(TVA comprise)

ZANIDIP 10 mg BL 28 - 56 - 98	9,86 € - 14,66 € - 17,22 €
ZANIDIP 20 mg BL 28 - 56 - 98	14,14 € - 19,91 € - 24,14 €

DENOMINATION DU MEDICAMENT Zanidip 10 mg / Zanidip 20 mg, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg / 20 mg de chlorhydrate de lercanidipine (correspond à 9,4 mg / 18,8 mg de lercanidipine). **Excipients à effet notable** : Un comprimé pelliculé de 10 mg / 20 mg contient 30 mg / 60 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Zanidip 10 mg : Comprimés jaunes, ronds, biconvexes de 6,5mm, sécables sur une face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales. Zanidip 20 mg : Comprimés roses, ronds, biconvexes de 8,5mm, sécables sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Zanidip est recommandé chez les adultes pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie** La posologie orale recommandée est d'une fois 10 mg par jour, au moins 15 minutes avant le repas. Selon la réponse individuelle du patient, la posologie peut être augmentée à 20 mg. La posologie doit être adaptée progressivement car jusqu'à 2 semaines peuvent être nécessaires avant que l'effet antihypertenseur maximal soit atteint. Zanidip peut être ajouté à la médication de certains patients qui ne réagissent pas suffisamment à un antihypertenseur simple tel qu'un bêtabloquant (aténolol), un diurétique (hydrochlorothiazide) ou un inhibiteur de l'ACE (captopril ou enalapril). En raison de la courbe dose-réponse abrupte, avec un plateau pour les posologies entre 20 et 30 mg, il est peu probable que l'efficacité augmente encore à une posologie supérieure, tandis que les effets indésirables pourraient augmenter. **Les patients âgés** : bien que les données pharmacocinétiques et les expériences cliniques révèlent qu'aucune adaptation de la posologie quotidienne ne soit pas nécessaire, une attention particulière est souhaitable au début du traitement chez les personnes âgées. **Population pédiatrique** : l'innocuité et l'efficacité de Zanidip chez des enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Pas de données disponibles. **Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique** : au début du traitement de patients atteints de troubles légers à modérés de la fonction hépatique ou rénale, il est nécessaire d'être particulièrement attentif. Bien que le schéma posologique normalement recommandé puisse être supporté par ces sous-groupes, il convient d'être prudent lors d'une augmentation de la dose à 20 mg par jour. L'effet antihypertenseur peut être accru chez les patients atteints de troubles hépatiques et, par conséquent, l'adaptation de la dose doit être envisagée. Zanidip est contre-indiquée chez les patients atteints de troubles hépatiques graves et chez les patients atteints de troubles rénaux graves (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés. **Mode d'administration** Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament : le traitement doit être administré de préférence le matin au moins 15 minutes avant le petit-déjeuner ; ce produit ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche. Décompensation cardiaque non traitée. Angor instable ou infarctus du myocarde récent (moins d'un mois). Troubles hépatiques graves. Insuffisance rénale sévère (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés. Utilisation simultanée avec : inhibiteurs puissants du CYP3A4, ciclosporine, pamplemousse ou jus de pamplemousse. **EFFETS INDESIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** L'innocuité de la lercanidipine à une dose de 10 à 20 mg une fois par jour a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques en double aveugle et contrôlés par placebo (1 200 patients recevant la lercanidipine et 603 patients recevant le placebo) et dans des essais cliniques à long terme contrôlés par un agent actif et non contrôlés sur un total de 3676 patients hypertendus recevant de la lercanidipine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et après commercialisation sont les suivants : œdème périphérique, maux de tête, bouffées congestives, tachycardie et palpitations cardiaques. **Liste récapitulative des effets indésirables** La liste ci-dessous présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Affections du système immunitaire**. Rare : Hypersensibilité. **Affections du système nerveux**. Fréquent : Maux de tête ; Peu fréquent : Étourdissements ; Rare : Somnolence, Syncope. **Affections cardiaques**. Fréquent : Tachycardie, Palpitations ; Rare : Angine de Poitrine. **Affections vasculaires**. Fréquent : Bouffées congestives ; Peu fréquent : Hypotension. **Affections gastro-intestinales**. Peu fréquent : Dyspepsie, Nausée, Douleur abdominale ; Rare : Vomissement, Diarrhée ; Fréquence indéterminée : Hypertrophie des gencives¹, Effluent péritonéal trouble¹. **Affections hépatobiliaires**. Fréquence indéterminée : Augmentation de la concentration sérique des transaminases hépatiques¹. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**. Peu fréquent : Eruption cutanée, Prurit ; Rare : Urticaire ; Fréquence indéterminée : Angio-œdème¹. **Affections musculo-squelettiques et systémiques**. Peu fréquent : Myalgie. **Affections du rein et des voies urinaires**. Peu fréquent : Polyurie ; Rare : Pollakiurie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**. Fréquent : Œdème périphérique ; Peu fréquent : Anémie, Fatigue ; Fréquence indéterminée : Douleurs dans la poitrine. **Effets indésirables provenant de notifications spontanées après la commercialisation mondiale**. **Description des effets indésirables sélectionnés** Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'incidence de l'œdème périphérique était de 0,9% avec 10 à 20 mg de lercanidipine et de 0,83% avec le placebo. Cette fréquence a atteint 2% dans l'ensemble de la population étudiée, essais cliniques à long terme compris. La lercanidipine ne semble avoir aucun effet nocif sur la glycémie et le taux de lipides sériques. Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent provoquer des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, la fréquence, la durée ou la gravité des crises augmente chez les patients atteints d'angor existant. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Gaillée 5/03, 1210 BRUXELLES ou Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be e-mail : adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Recordati Ireland Ltd., Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Irlande **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 10 mg comprimé pelliculé : BE185832. 20 mg comprimé pelliculé : BE259165. **CONDITIONS DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 06/2021. **Références** : 1. Lund-Johansen P et al., Journal of Hypertension 2003; 21: 1003-1010 - 2. Leonetti G. et al., Cohort Study, American Journal of Hypertension; 2002; 15:932-940 - 3. Directives ESH Williams, Mancia et al., J Hypertens 2018;36:1953-2041 and Eur Heart J 2018;39:3021-3104.

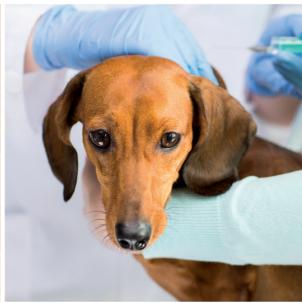


HANFF
GLOBAL HEALTH SOLUTIONS

Providing innovative health solutions



**Villmools
Merci**
fir Är
Ënnerstëtzung
an Engagement
d'lescht Joer!



Merci
pour votre
engagement au
cours de l'année
écoulée.



Vielen Dank
für Ihre
Unterstützung und
Ihr Engagement im
vergangenen Jahr.



Thank you
for your support
and commitment
over the past
year.



Am Numm vun der ganzer Equipe, au nom de toute l'équipe, im Namen des gesamten Teams, on behalf of the entire team

ABDELATIZ • ANNE • ANASTASIIA • CARLA • CLARISSE • SOPHIE • JERRY • DORIS • VIRGINIE • CORINNE
PAMELA • PASCALE • CORINNE • NATHALIE • MORGANE • AGATHE • SOPHIE • VIRGINIE
JEAN-MARIE • KEMEL • GEORGES • JÉRÔME



HANFF
GLOBAL HEALTH SOLUTIONS

HANFF Global Health Solutions s.à r.l. | 53-54, ZA Triangle Vert | L-5691 Ellange

www.hanff.lu



Management System
ISO 9001:2015



Good Distribution Practice

